

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. Heberer) der Universität München

Studie über die Spezifität präformierter natürlicher Antikörper

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Jens-Harder Boje
aus Hamburg

München 1976

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. W. Brendel) an der Chirurgischen Klinik
(Vorstand: Prof. Dr. Dr. Heberer) der Universität München

Studie über die Spezifität präformierter natürlicher Antikörper

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Jens-Harder Boje
aus Hamburg

München 1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.med.Dr.hc.W. Brendel

Dekan : Prof.Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 14.12.1976



1. Allgemeines

2. Übersicht der Aufgaben

1. Bestimmung der Größe

2. Bestimmung

3. Bestimmung der Größe

4. Bestimmung der Größe

5. Bestimmung der Größe

6. Bestimmung der Größe

7. Bestimmung der Größe

8. Bestimmung

9. Bestimmung der Größe

10. Bestimmung der Größe

11. Bestimmung der Größe

3. Ergebnisse

1. Bestimmung der Größe

2. Bestimmung der Größe

3. Bestimmung der Größe

4. Bestimmung der Größe

5. Bestimmung der Größe

6. Bestimmung der Größe

7. Bestimmung der Größe

8. Bestimmung der Größe

9. Bestimmung der Größe

10. Bestimmung

11. Bestimmung

Meiner lieben Tante Mimi †

INHALT

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODIK	
1. Gewinnung der Seren	7
2. Absorption	7
2. 1. Erythrozyten - Aufbereitung	7
2. 2. Seren - Aufbereitung	8
3. Hämagglutinationstest	8
3. 1. Seren - Aufbereitung	8
3. 2. Erythrozyten - Aufbereitung	9
3. 3. Testablauf	9
4. Herstellung von Immunsereen gegen Schweineprotein	11
5. Herstellung des Antigens	11
6. Herstellung von Immunsereen gegen Katzenprotein	12
C. ERGEBNISSE	
1. Präformierte natürliche Antikörper gegen Erythrozyten verschiedener Tierarten	13
2. Absorption der Seren mit Schweine - Erythrozyten	16
3. Absorption der Seren mit Schaf -Erythrozyten	19
4. Absorption der Seren mit Pferde - Erythrozyten	23
5. Absorption der Seren mit Kaninchen - Erythrozyten	25
6. Absorption der Seren mit Ratten - Erythrozyten	27
7. Absorption der Seren mit Katzen - Erythrozyten	30
8. Absorption der Seren mit Hunde - Erythrozyten	33
9. Absorption der Seren mit menschlichen Erythrozyten der Blutgruppe 0	33
10. Statistik der Mittelwerte	37

11. Hämagglutinationen mit menschlichen Erythrozyten	52
der Blutgruppen O , A und B	

D. DISKUSSION	60
---------------	----

E. ZUSAMMENFASSUNG	76
--------------------	----

F. LITERATURVERZEICHNIS	79
-------------------------	----

A. EINLEITUNG

Die Entwicklung einer Spezies bleibt nicht auf einer bestimmten Stufe stehen , sondern birgt eine dauernde Produktion neuer , höher entwickelter Eigenschaften in sich . Alle Lebewesen haben einen gemeinsamen Ursprung und sind je nach Entwicklungsgrad mehr oder weniger verwandt . Auch die Säugetiere und der Mensch haben sich aus dieser phylogenetischen Ahnenreihe entwickelt .

Jeder Mensch durchläuft im embryonalen Leben noch einmal grob die Evolution , indem er in seinen primitivsten Entwicklungsstufen z.B. die Anlage einer Invertebratenniere oder ein reptilienähnliches dreikammriges Herz ausbildet , bzw. zwischenzeitlich eine Milch - leiste aufweist , wie sie primitive Mamalia besitzen .

Es muß angenommen werden , daß mit jeder Reduplikation der elterlichen Germinalzellen eine noch hochspezialisierte Tochter - generation von Zellen entsteht (67) , diese aber auch ein gewisses Duplikat an Eigenschaften phylogenetischer Vorfahren in sich birgt . So weiß man heute , daß bestimmte Peptidsequenzen in der variablen Region der Immunglobuline von den Haien über die Vögel bis zu den Säugern mitgetragen wurden , und heute - etwa 400 Millionen Jahre nach ihrer Entstehung - unverändert sind (67) .

Je näher die Spezies entwicklungsgeschichtlich beieinander liegen, desto höher ist der Grad der Histokompatibilität (24) .

Und desto geringer sind die Unterschiede in den Proteinstrukturen, wie dies bei Haien (27) , Amphibien (12) , Säugetieren (16) , und hier auch bei Primaten nachgewiesen werden konnte (52 , 53) .

Da derartige atavistische Potenzen durch neu hinzukommende Gene (67) im Laufe der Entwicklung unterdrückt werden , ruhen im Genom jeder Zelle noch Anlagen , die solche Anzestoreigenschaften zu entwickeln vermögen . Kommt es aus bestimmten Gründen zur Depression solcher Gene , so können extraembryonale Strukturen, z.B. Dottersackzellen (26) oder neoplastisches Gewebe mit fetal en Antigeneigenschaften entstehen (28) .

Eine solche Inkompatibilität drückt sich sogar in Restriktionen der Fortpflanzung von Individuen verschiedener Rassen und Arten aus (30) . Die Rekombination wird nicht nur durch Unterschiede im Karyogramm und von zytoplasmatischen Faktoren inhibiert , sondern auch durch immunologische Mechanismen kontrolliert . Zoologisch eng verwandte Säugetiere wie z.B. Schaf und Ziege können , wenn sie künstlich inseminiert werden , xenogene Hybridembryone bis zum 2. Monat entwickeln (19) .

Nach dieser Zeit wird jedoch die Hybridplazenta durch zyto - toxische Antikörper der Mutter , die gegen die xenogenen fetal en Antigene gerichtet sind , zerstört . Der typische Ablauf dieser Reaktion kann durch entsprechende Vorsensibilisierung der Mutter oder durch Hauttransplantate vom Vater beschleunigt werden .

Die immunologische Überwachung solcher unerwünschten Vorgänge - "Immuno Surveillance" - beginnt schon früh in der Evolution

und stellt die Grundlage für die xenogene Abstoßungsreaktion dar .

Bereits Würmer besitzen ein zelluläres System , das die immunologische Abstoßung von allogener und xenogener Haut ermöglicht.

Bei den Amphibien werden xenogene Transplantate schneller abgestoßen als Allotransplantate . Es kann hier noch zwischen einer rein immunologischen und einer eher physiologischen Inkompatibilität der Spezies unterschieden werden (5).

Xenotransplantation von embryonalem , bzw. in diesem Fall larvalem Gewebe bei diesen Tieren führt zur Entwicklung von teratomähnlichen Gebilden (12) .

Ähnliche Versuche an Säugern haben gezeigt , daß xenogenes und allogenes transferiertes Trophoblastengewebe heterotop zum Anwachsen gebracht werden kann (18) . Beide Trophoblastenarten sind für den Empfänger antigen , bzw. immunogen und führen zur Abstoßung . Doch nur das xenogene Gewebe ist in der Lage , eine Immunantwort zu induzieren , die auf Immunsuppression anspricht .

Reptilien besitzen bereits unterschiedliche Transplantationsantigene . Sie stoßen auch xenogene Haut früher ab als Allotransplantate , wobei diese Mechanismen ebenso wie bei den Amphibien noch von der Körpertemperatur abhängen (3 , 5) .

In höheren zoologischen Klassen , wie bei den Vögeln und Säugern arbeitet bei normalen gesunden Individuen das System der " Immuno Surveillance " so präzise , daß natürliche oder künstlich induzierte genetische Verirrungen vom Träger bzw. Empfänger sofort erkannt und eliminiert werden .

Immunkompetente Zellen sind schon bei der Geburt mit Möglichkeiten ausgerüstet , die es erlauben , solche fremden Antigene zu erfassen (8 , 44) .

Diese immunologischen Reaktionen sind für das Überleben eines jeden Individuums höherer Säugetiere lebensnotwendig .

Während Spender - Empfängerkombinationen zwischen eng verwandten Tierarten , d.h. Spezies der gleichen zoologischen Familie , einen zellulären Typ der Abstoßungsreaktion aufweisen , der mit dem allogenen System vergleichbar ist , finden in Kombinationen nah verwandter Tierarten - d.h. Spezies zweier unterschiedlicher zoologischer Familien der gleichen Ordnung - bereits Überlagerungen der zellulären Mechanismen mit humoralen Reaktionen statt . Hier werden Antikörper gefunden , die , obwohl sie in niederen Titern vorhanden sind , trotzdem ausreichen um eine humorale Abwehrreaktion zu provozieren .

Spender - Empfängerkombinationen entfernt verwandter Tierarten - Spezies zweier zoologischer Ordnungen - , die den größten Spender - Pool für Transplantationen darstellen , weisen hohe Titer präformierter natürlicher Antikörper auf , die in der Lage sind , das Transplantat innerhalb weniger Minuten zu zerstören . Diese Reaktion ist rein humoraler Natur .

Diese präformierten natürlichen Antikörper stellen eine Klasse von Antikörpern dar , die ohne bekannten Antigenstimulus von jedem höheren Organismus , meist nach dem intrauterinen Leben gebildet werden . Sie sind sowohl gegen pathogene Substanzen , wie Viren , Bakterien und Toxine als auch gegen allogene und xenogene organspezifische Antigene gerichtet .

Um die näheren Zusammenhänge zwischen dem Schicksal von Xeno - transplantaten und der Höhe von präformierten natürlichen Antikörpern im Empfänger zu klären , wurden Seren von mehr als 70 Tierarten aus verschiedenen zoologischen Ordnungen auf präformierte xenogene Hämagglutinine , Hämolysine , Leukagglutinine , sowie zytotoxische und komplementbindende Antikörper gegen die entsprechenden Antigene derselben 70 Tierarten getestet (66). Dabei wurde ein hoher Grad an Übereinstimmung zwischen Tierarten derselben zoologischen Familie gefunden , der mit der Abnahme der zoologischen Verwandtschaft mehr und mehr verloren geht .

In Tierarten derselben zoologischen Familie besitzen Feten und neugeborene Tiere , die keine intrauterine Infektion durch - gemacht haben , keine präformierten Antikörper . Es konnte gezeigt werden (40) , daß diese präformierten natürlichen xenogenen Antikörper im Serum von Feten und neugeborenen heranwachsenden Tieren selten plazentar , sondern meist über Kolostrum übertragen werden . Alle Individuen besitzen nach 3 Monaten Antikörpertiter , die mit denen Erwachsener ver - gleichbar sind .

Aufgabe dieser Arbeit ist es , den Grad der Antigengemeinschaft von Erythrozyten von Tierarten zu testen und die Spezifität der gegen diese Antigene auftretenden präformierten natürlichen Antikörper durch Absorption zu untersuchen .

Zusätzlich soll versucht werden , eine Aussage über eine besondere Art von Antikörpern beim Menschen , nämlich die Isoagglutinine , zu machen .

IN DIESER ARBEIT VERWANDTE ABKÜRZUNGEN :

AG	=	Antigen
F	=	Fuchs
HD	=	Hund
KN	=	Kaninchen
KT	=	Katze
M	=	Mensch
PF	=	Pferd
PNAK	=	Präformierte natürliche Antikörper
PN - Haggl	=	Präformierte natürliche Hämagglutinine
R	=	Ratte
RBZ	=	Rote Blutzelle
SF	=	Schaf
SW	=	Schwein

B . MATERIAL UND METHODIK

1. Gewinnung der Seren

Seren von 9 Säugetierspezies aus verschiedenen zoologischen Familien und Ordnungen wurden untersucht . Aus jeder Tierart wurden 5 gesunde Individuen ausgesucht . Bei Kaninchen und Katze wurde das Blut von je 5 Individuen gepoolt und wie ein "Individuum" behandelt . Bei den Ratten wurden Tiere aus 5 verschiedenen isogenen Versuchsrattenstämmen herangezogen , die durch Punktion der Aorta abdominalis entblutet wurden . Das Rattenblut eines jeden Stammes wurde gepoolt und ebenfalls wie ein " Individuum " behandelt . Die anderen Tiere wurden je nach Größe entweder durch Herz - punktion (Katze , Kaninchen , Fuchs) oder durch Punktion der Vena jugularis (Schwein , Schaf , Hund , Pferd) entblutet . Beim Menschen wurden entsprechende Mengen Blut durch Punktion der Vena cephalica entnommen . Beim Pferd standen nur 4 verschiedene Tiere zur Verfügung . (Tab . 1)

Das frisch entnommene Blut wurde nach 2stündiger Aufbewahrung im Kühlschrank bei 4°C bei 2500 U/min. zentrifugiert und das Serum in Portionen von 10 ml sofort bei -20°C eingefroren .

2. ABSORPTION

2.1. Erythrozyten - Behandlung

Zur Absorption wurden Erythrozyten der 9 aufgeführten Tierarten herangezogen und die entsprechenden Seren jeder Tierart mit roten Blutzellen absorbiert . Blut wurde aseptisch auf die oben beschriebene Weise von den Tieren gewonnen und durch Heparin ^{^^} ungerinnbar gemacht .

^{^^}Heparin Novo , Novo - Industrie GmbH , Mainz

Die Zellen wurden 3mal in steriler NaCl - Lösung bei 3000 U/min. über 5 min. gewaschen . Der Überstand wurde verworfen , und das Erythrozyten - Pellet der 3. Waschung zur Absorption verwendet .

2. 2. Seren - Behandlung

Adäquate Mengen der aufgetauten Seren wurden bei 56°C inaktiviert, und mit dem gleichen Volumen von intakten Erythrozyten vermengt . Nach Inkubation von 2 Stunden bei 37 °C wurden die Erythrozyten erneut abzentrifugiert und der Überstand für die Testung verwendet . Vorversuche haben gezeigt , daß die verwendete Menge von Erythrozyten eine erschöpfende Absorption auch hochtitriger Antiseren zuließ . Native unabsorbierte Seren , die nicht sofort zu Testen herangezogen wurden , wurden in Mengen von 2 ml aufgeteilt und sofort wieder bei - 20 °C eingefroren .

3. HÄMAGGLUTINATIONSTEST

3.1. Behandlung der Seren

Native und absorbierte Seren , die die präformierten natürlichen Antikörper enthalten , wurden serienmäßig zweifach diluiert , d.h. Volumina von 0,2 ml gepufferter NaCl - Lösung (pH 7,1) wurden zu 0,2 ml Antiserum zugefügt und mit einer automatischen Dispenser - Pipette gemischt . Aus jedem Reagenzglas wurden 0,2ml der Serum - NaCl - Mischung weitergeführt , sodaß in den beschickten Gläschen geometrisch Verdünnungen von 1:1 , 1:2 , 1:4 usw. entstanden .

*Fa. Eppendorf , Hamburg

3. 2. Erythrozyten - Aufbereitung

Die Erythrozyten der zu testenden Tierart wurden wie oben beschrieben gewonnen und 3 mal in Tris - Hanks - Lösung gewaschen . Für den Test wurde eine 3 % ige Aufschwemmung in physiologischer NaCl - Lösung verwendet .

3. 3. Testablauf

Von dieser Suspension wurden jeweils 0,2 ml zu jedem der bereits mit 0,2 ml Serum - Verdünnung beschickten Gläschen zugefügt . Die Antigen (Erythrozyten) - Antikörper (PNAK) - Mischung wurde 90 Minuten bei 37°C im Wasserbad unter wiederholtem Schütteln inkubiert und danach 30 Minuten bei 4°C im Kühlschrank gehalten , um eine optimale Agglutination zu erhalten .

Danach wurden die Agglutinationen unter dem Mikroskop bei 10 facher Vergrößerung beurteilt . Diese Methode der direkten Hämagglutination wurde in allen nachfolgenden Versuchen angewandt .

SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN ERYTHROZYTEN VOM									
	SW	SF	PF	KN	R	KT	HD	F	M	
<u>PAARHUER</u>										
SCHWEIN (SW)	Ø	+	+	+	+	+	+	Ø	+	+
SCHAF (SF)	+	Ø	+	+	+	+	+	Ø	+	+
<u>PFERDEARTIGE</u>										
PFERD (PF)	+	+	Ø	+	+	+	+	Ø	+	+
<u>NAGETIERE</u>										
KANIN ^x (KN)	+	+	+	Ø	+	+	+	Ø	+	+
RATTE (R)	+	+	+	+	Ø	+	+	Ø	+	+
<u>FLEISCHFRESSER</u>										
KATZE (KT)	+	+	+	+	+	Ø	+	Ø	+	+
HUND (HD)	+	+	+	+	+	+	Ø	Ø	+	+
FUCHS (F)	+	+	+	+	+	+	+	Ø	+	+
<u>PRIMATEN</u>										
MENSCH (M)	+	+	+	+	+	+	+	Ø	Ø	Ø

Tabelle 1 Seren von 8 Tierarten aus 5 zoologischen Ordnungen wurden gegen die entsprechenden Referenz - Erythrozyten vor und nach Absorption getestet . (X : Das Kaninchen wurde als Ordnung Lagomorpha den Nagetieren untergeordnet)

4. HERSTELLUNG VON IMMUNSEREN GEGEN SCHWEINEPROTEIN

Über die Zeit von 6 Wochen bekamen 5 Hunde mit einem Gewicht von 20 - 25 kg 3mal wöchentlich 0,1 - 0,5 mg lösliches Leberprotein pro kg Körpergewicht i.v. injiziert . Durch eine Vena sectio wurden die Hunde eine Woche nach der letzten Behandlung entblutet . Das Serum wurde gepoolt und bis zum Versuch bei -20°C eingefroren . Vor dem Versuch wurde die entsprechende Menge Serum (250 ml) bei 6000g zentrifugiert und anschließend 1:1 mit physiologischer NaCl - Lösung verdünnt .

5. HERSTELLUNG DES ANTIGENS

Antigen wurde aus Lebern von Schwein und Katze präpariert . Die Organentnahme geschah möglichst früh nach Tötung des Tieres. Perfusion mit eiskühler , gepufferter NaCl - Lösung sollte die Lebern weitgehend von Erythrozyten befreien . Mit der Schere zerkleinerte Leberstücke wurden durch ein feines Draht - netz getrieben und in einem Potter - Eluheim - Homogenisator zusammen mit 9 Teilen NaCl weiter aufbereitet . Als lösliches Protein wurde der 100 000 g Überstand des Homogenats bezeichnet . Auf einen definierten Proteingehalt von 1g% gebracht und mit einem Antibiotikum ^x versetzt wurde das lösliche Protein in passenden Dosen bei -20°C aufbewahrt .

^x Colistin : Chemie Grünenthal GmbH , Stolberg (Rh)

6. HERSTELLUNG VON IMMUNSEREN GEGEN KATZENPROTEIN

Es wurden 5 Hunde nach dem Schema Abb. 1 mit Katzen - 100 000 g Überstand aus Leberhomogenat immunisiert . Die Seren wiesen nur geringe Antikörpertiter auf , die mit denen aus Hund - Anti - Schweineseren vergleichbar sind . Die Seren wurden 1:1 mit physiologischer NaCl - Lösung verdünnt und den Empfängern 30 min präoperativ i.v. infundiert .

PREPARATION OF I. IMMUNERA	TITER OF				TREATMENT
	HAGGL CAT-RBC	CYTOTOX CAT-LYMPH.	C'-FIX CAT-LIVER	C'-FIX CAT-KIDNEY	
3x weekly over 6 weeks					
a) SPECIES SPECIFIC 0,5mg/kg / bw (cat - liver - ag)	1 : 4	1 : 4	1 : 4	1 : 4	250 ml i. v. 30 min pre OP.
b) SPECIES UNSPECIFIC 0,5mg/kg / bw (pig - liver - ag)	1 : 16	1 : 4	1 : 4	1 : 2	250 ml i. v. 30 min pre OP.

Abb . 1 Schema der Herstellung und Anwendung von Spezies - spezifischen und Spezies - unspezifischen Immun - seren einschließlich der Antikörpertiter hämag - glutinierender , zytotoxischer und komplement - bindender Antikörper aus Lebern und Nieren von Katzen . (37)

C. ERGEBNISSE

1. PRÄFORMIERTE NATÜRLICHE ANTIKÖRPER GEGEN ERYTHROZYTEN

VERSCHIEDENER TIERARTEN

Präformierte natürliche , xenogene Hämagglutinine treten in allen erwachsenen Individuen , die zur Untersuchung herangezogen wurden, in unterschiedlichem Ausmaß auf . In Tabelle 2 sind die verwendeten, nicht absorbierten (nativen) Seren aufgetragen und die individuellen Titer der Hämagglutinine gegen die verschiedenen Antigene eingesetzt . Dabei fällt auf , daß keine Tierart PNAK gegen das Antigen der eigenen Spezies entwickelt . Alle 5 untersuchten " Ratten " zeigen , wenn überhaupt , minimale präformierte Xeno - Hämagglutinine gegen irgend eine Erythrozytenart . Umgekehrt wurden Rattenerythrozyten von fast jeder Spezies am stärksten agglutiniert . Generell kann gesagt werden , daß Erythrozyten der nächsten Verwandten , also Schaf - Schwein , oder Schwein - Schaf , bzw. Katze , Hund und Fuchs gegeneinander am schwächsten agglutinieren .

Präformierte natürliche Hämagglutinine scheinen in allen getesteten Spezies gegen Schaf am niedrigsten zu sein . Weiterhin können die erythrozytären Antigene in ihrer Stärke als hochagglutinabel bei Pferd , Kaninchen und Ratte eingeteilt werden . Schwachagglutinabel sind sie bei Schaf , Katze , Hund und Fuchs und mittlere Werte treten bei Schwein und Mensch auf .

Die individuelle Schwankungsbreite der Titer von PNAK ist relativ gering , wobei insbesondere bei den stark agglutinablen Erythrozyten schwache Unterschiede auftreten . Ein Beispiel hierfür stellen die Ergebnisse der Abbildung 2 dar .

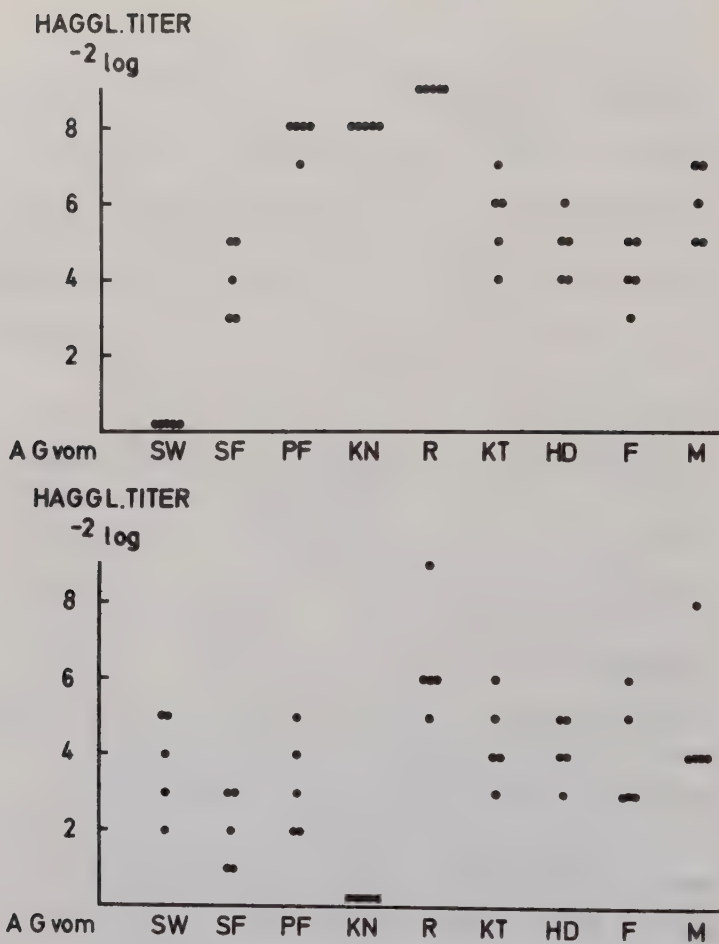


Abb . 2 Geringe individuelle Schwankungsbreite der Seren von Schwein (oberer Teil) und Kaninchen (unterer Teil) bei Hämagglutinationen mit Erythrozyten (AG) aller verwendeten Tierarten .

Tabelle 2

AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:									
Schwein 1	0	8	256	256	1024	128	16	16	64
2	0	32	256	256	1024	16	32	32	32
3	0	8	128	256	1024	32	16	8	32
4	0	16	256	256	512	64	32	16	128
5	0	32	256	256	512	64	64	32	128
Schaf 1	32	0	256	256	64	8	32	32	64
2	64	0	128	256	64	32	16	32	64
3	64	0	256	128	32	8	32	32	32
4	16	1	64	64	64	32	16	16	32
5	16	0	256	256	64	32	32	16	16
Pferd 1	8	0	0	8	128	4	4	0	64
2	16	1	0	16	128	4	64	64	64
3	2	0	0	8	128	2	16	32	32
4	16	0	0	32	512	4	8	8	64
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin 1	32	8	32	0	64	8	32	64	16
2	32	4	16	0	64	16	16	32	16
3	4	2	4	0	32	64	16	8	16
4	8	2	8	0	64	16	8	8	16
5	16	8	4	0	512	32	32	8	256
Ratte 1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Katze 1	64	0	16	32	128	0	8	4	128
2	32	2	8	16	16	0	4	0	16
3	128	4	16	256	64	0	8	4	32
4	64	4	16	64	128	1	1	4	128
5	256	8	64	64	128	0	16	8	128
Hund 1	256	16	256	64	128	16	0	0	8
2	512	128	64	128	256	4	0	0	4
3	256	4	256	256	256	64	0	0	16
4	128	4	32	128	16	4	0	128	128
5	512	4	16	16	256	4	0	0	16
Fuchs 1	128	1	32	64	16	4	0	0	-
2	64	0	16	256	64	2	0	0	-
3	256	-	-	-	256	-	-	-	-
4	64	-	-	-	256	-	-	-	32
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch 1	512	8	128	512	512	64	32	-	0
2	512	16	64	1024	256	64	128	-	0
3	1024	64	128	1024	1024	128	512	-	0
4	1024	64	256	1024	1024	512	512	-	0
5	256	16	64	512	128	64	64	-	0

Kontroll - Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

2. ABSORPTION MIT SCHWEINE - ERYTHROZYTEN

Die Mischung der Antiseren mit der gleichen Menge 3 mal gewaschener Schweine - Erythrozyten führt erwartungsgemäß zur vollständigen Elimination präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen rote Blutzellen vom Schwein . Wie aus Tabelle 3 ersichtlich ist , wurden in keiner der Tierarten Resttiter gefunden . Schaf - Erythrozyten , die die höchste Antigengemeinschaft mit Schwein tragen , wurden entsprechend niedrig agglutiniert . Insgesamt wird eine unspezifische Verringerung der Antikörper gegen alle getesteten Erythrozytenarten beobachtet (Abb. 3) . Selten auftretende Erhöhungen der Antikörper, wie z.B. gegen Pferde - , Kaninchen - , und Ratten - Erythrozyten bei Schwein - und Schaf - Serum liegen innerhalb der Fehlerbreite . Eine auffallend starke Absorption der gegen Katzen - Erythrozyten gerichteten Antikörper wird im menschlichen Serum der Blutgruppe 0 nach Absorption mit Schweine - Erythrozyten gefunden (Abb. 3) . Präformierte natürliche Hämagglutinine des Menschen wurden durch die Absorption mit Schweine - Erythrozyten in allen untersuchten Systemen gesenkt (Tab. 3) .

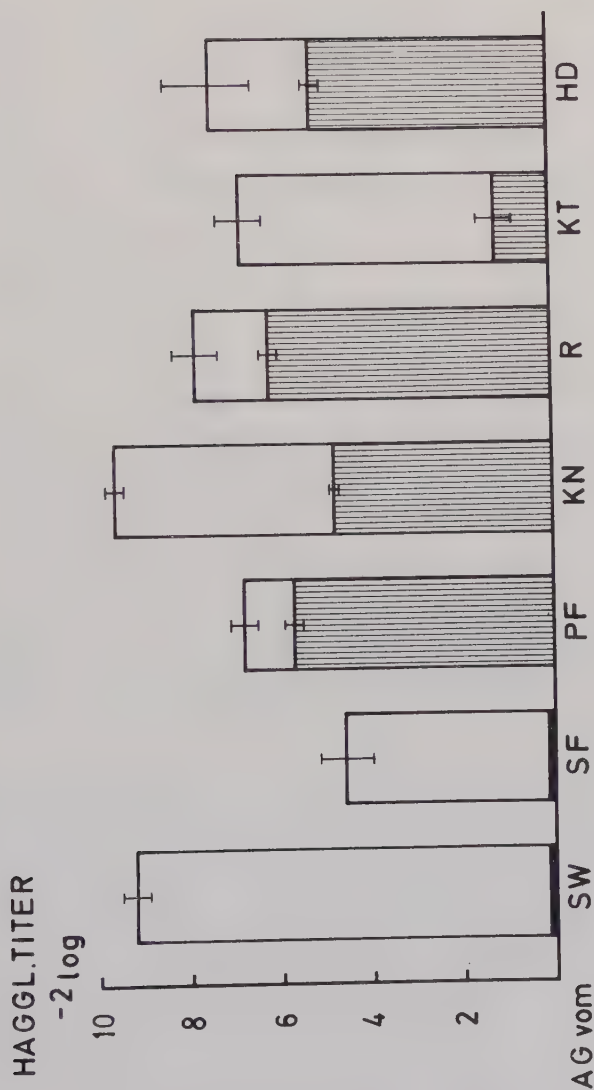


Abb. 5 Abnahme der Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine der menschlichen Seren der Blutgruppe 0 nach Absorption mit Schweine - Erythrozyten gegen die AG (Erythrozyten) aller getesteten Tierarten (außer Mensch).
 Nativ - Serum - Titer wurden durch  Säulen , mit Schweine Erythrozyten absorbierte durch  Säulen dargestellt .

Tabelle 3

AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:									
Schwein 1	0	4	512	128	1024	16	32	4	128
2	0	4	512	256	1024	8	32	4	64
3	0	2	512	128	1024	32	4	4	128
4	0	4	1024	128	1024	32	16	4	128
5	0	-	1024	256	1024	32	16	-	-
Schaf 1	0	0	1024	512	512	16	8	4	512
2	0	0	1024	512	512	8	4	4	128
3	0	0	512	256	128	8	8	8	64
4	0	0	512	512	256	16	8	2	128
5	0	0	512	256	256	16	8	4	32
Pferd 1	0	0	0	16	256	4	2	2	32
2	0	0	0	8	512	2	32	32	32
3	0	0	0	8	512	2	4	2	16
4	0	0	0	32	512	4	2	4	16
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin 1	0	0	0	0	32	32	8	2	64
2	0	4	4	0	32	16	2	2	8
3	0	2	8	0	64	8	2	2	16
4	0	4	4	0	32	16	16	8	64
5	0	4	4	2	64	4	8	4	64
Ratte 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	2	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	2	0	2	0	0	0	0	0
Katze 1	0	0	16	64	64	0	4	2	512
2	0	0	8	128	128	0	0	0	4
3	0	0	64	64	256	0	2	4	32
4	0	2	8	64	512	0	0	0	512
5	0	0	64	128	512	0	4	0	128
Hund 1	0	0	128	256	256	0	0	0	4
2	0	2	4	512	256	0	0	0	4
3	0	0	64	512	512	0	0	0	128
4	0	0	2	512	128	0	0	0	8
5	0	0	8	512	128	0	0	16	128
Fuchs 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch 1	0	-	64	32	128	0	64	-	0
2	0	0	64	32	64	4	32	-	0
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	0	-	32	32	64	2	32	-	0
5	0	-	64	32	64	4	32	-	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Schweine - Erythrozyten.

3. ABSORPTION MIT SCHAF - ERYTHROZYTEN

Die Absorption mit Schaf - Erythrozyten resultiert in einem totalen Verlust von PNAK gegen diese Erythrozyten (Tab. 4) .Die Reduktion der Antikörper gegen die nächst verwandte Spezies - das Schwein - kann nicht in dem Maße beobachtet werden , wie sie bei der Absorption mit Schweine - Erythrozyten auftrat . Jedes Individuum der verschiedenen Spezies , ausgenommen Ratte , weist zumindest niedere oder mittlere Antikörpertiter auf .

Die totale Absorption der Antikörper gegen Katzen - Erythrozyten im Hunde - Serum wurde hier nicht beobachtet .

Auch in den menschlichen Seren der Blutgruppe 0 wurden die Antikörpertiter im Durchschnitt nur um eine Titerstufe reduziert . Antikörper gegen Katzen - Erythrozyten im menschlichen Serum werden vollständig zum Verschwinden gebracht (Abb. 4) .

Bei allen restlichen untersuchten Tierarten verändern sich die Antikörpertiter nur unwesentlich . Die individuellen Schwankungen , wie sie bei den Nativ - Seren z.T. beobachtet werden konnten , lassen sich in Einzelfällen auch bei diesen Absorptionen verfolgen .

Die vergleichende Darstellung der Ergebnisse aus der Absorptionsstudie mit Schweine - und Schaf - Erythrozyten ist in Abb. 5 dargestellt. Je nach Tierart haben die Erythrozyten unterschiedlich starke Absorptionswirkung . Der hohe Grad an Reduktion von PNAK durch Schwein - und Schaf - Erythrozyten - Absorption , die gegen Katzen - Erythrozyten gerichtet sind , wird noch einmal verdeutlicht .

Tabelle 4

AG VOM		SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:										
Schwein	1	0	0	256	8	256	32	8	4	128
	2	0	0	512	64	256	16	32	2	512
	3	0	0	512	128	256	32	8	2	256
	4	0	0	1024	256	256	32	32	8	128
	5	0	0	1024	256	256	16	128	4	128
Schaf	1	8	0	512	256	128	16	32	8	256
	2	32	0	512	128	128	64	16	8	128
	3	8	0	512	64	128	8	8	8	128
	4	16	0	512	128	256	32	16	8	128
	5	8	0	512	128	128	32	16	8	32
Pferd	1	8	0	0	32	256	4	4	2	64
	2	32	0	0	16	256	8	64	64	64
	3	4	0	0	16	256	8	8	4	32
	4	16	0	0	16	256	8	4	4	128
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	4	0	4	0	64	32	4	2	64
	2	4	0	16	0	64	4	4	2	8
	3	4	0	8	0	32	32	4	4	8
	4	4	0	4	0	64	8	32	8	4
	5	4	0	8	0	64	16	4	4	256
Ratte	1	2	0	0	2	0	8	0	2	0
	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	2	0	4	0	0	0
	4	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	4	0	2	0	0	0
Katze	1	8	0	16	32	64	0	8	0	512
	2	2	0	8	2	32	0	8	0	16
	3	32	0	64	64	128	0	8	0	64
	4	4	0	16	32	128	0	4	0	512
	5	4	0	16	64	128	4	8	0	256
Hund	1	8	0	64	16	128	4	0	0	32
	2	16	0	16	64	128	4	0	0	16
	3	16	0	64	128	256	64	0	0	32
	4	64	0	8	32	256	8	0	0	16
	5	8	0	16	32	64	4	0	64	64
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch	1	32	0	8	256	16	0	32	0	0
	2	16	0	4	64	4	0	32	0	0
	3	128	0	64	256	32	0	32	2	0
	4	256	0	64	512	128	0	256	2	0
	5	8	0	64	512	32	0	0	0	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierart nach Absorption mit Erythrozyten vom Schaf.

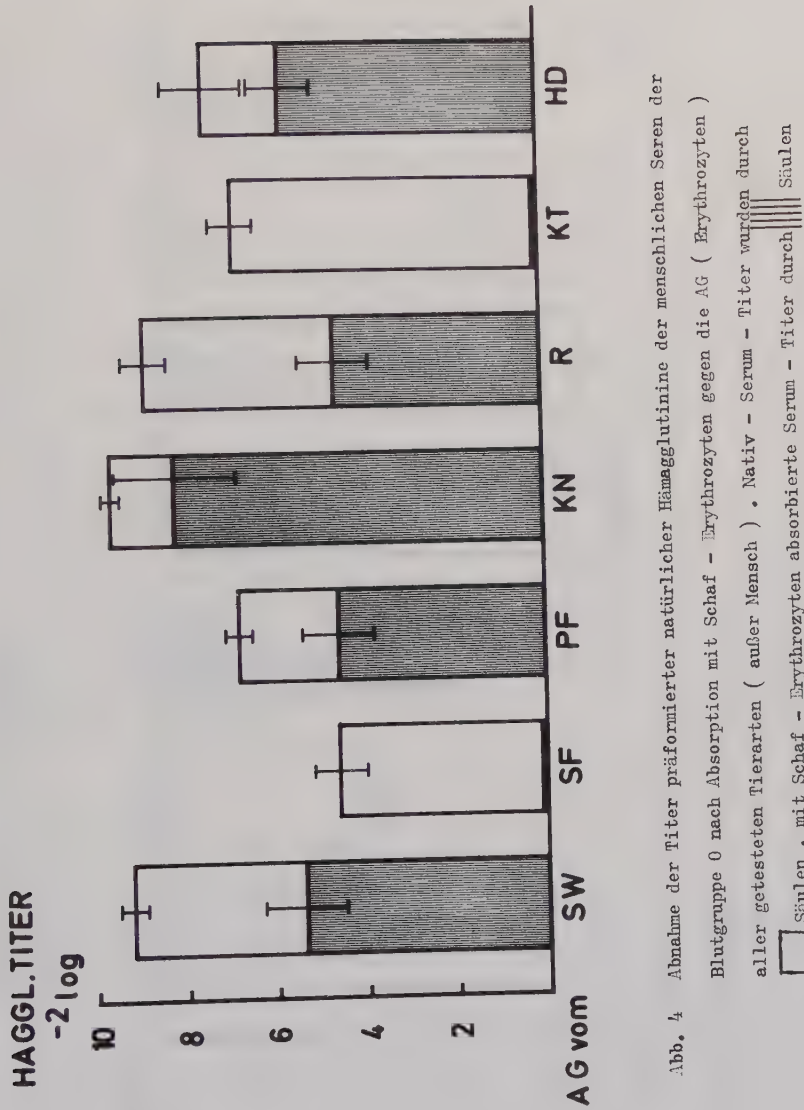


Abb. 4 Abnahme der Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine der menschlichen Seren der Blutgruppe 0 nach Absorption mit Schaf - Erythrozyten gegen die AG (Erythrozyten) aller getesteten Tierarten (außer Mensch) . Nativ - Serum - Titer wurden durch

HAGGL.TITER

-2 log

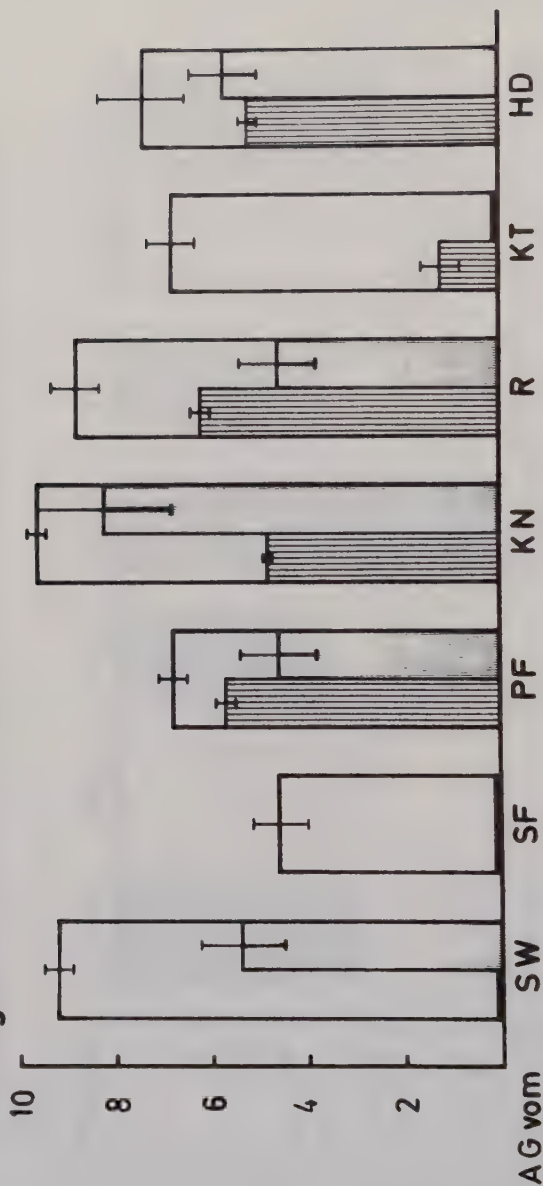


Abb. 5 Höhe der präformierten natürlichen Hämagglutinine im Nativ - Serum  vor und nach Absorption mit Schweine , bzw. Schaf - Erythrozyten , getestet an roten Blutzellen der entsprechenden Tierarten. ($M \pm \bar{s}x$)

4. ABSORPTION MIT PFERDE -ERYTHROZYTEN

Entsprechend der vorherigen Ergebnisse resultiert die Absorption mit Pferde - Erythrozyten in einem fast vollständigen Verlust von PNAK gegen diese Erythrozytenart (Tab. 5) .

Die erschöpfende Absorption an Pferde - Erythrozyten beeinflusst die Antikörper gegen Ratten - Erythrozyten und menschliche Erythrozyten kaum . In den menschlichen Seren zeigt sie eine nur geringe Beeinflussung der Antikörper gegen Schwein - , Kaninchen - , Ratten - und Hunde - Erythrozyten .

Andererseits kommt es zu beachtlichen unspezifischen Absorptionen in Seren von Schwein , Schaf , Pferd , Kaninchen , Ratte , Katze und Hund gegen deren Antigene . In den meisten Fällen werden die individuellen Schwankungen der Antikörpertiter proportional zu ihren Ausgangswerten gesenkt . Unspezifische Absorptionen in diesem System treten insbesondere gegen Katzen - und Hunde - Erythrozyten in Schafseren , sowie gegen Schaf - und Hunde - Erythrozyten in Pferdeseren und gegen Katzen - Erythrozyten im menschlichen Serum auf .

Tabelle 5

		SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:										
Schwein	1	0	8	0	16	1024	32	8	4	128
	2	0	8	0	16	1024	16	4	8	256
	3	0	4	0	32	1024	32	4	4	128
	4	0	8	2	16	512	16	8	4	128
	5	0	16	4	16	512	32	16	8	256
Schaf	1	4	0	0	128	256	8	0	2	256
	2	32	0	0	16	128	16	2	2	64
	3	8	0	0	128	128	8	8	8	128
	4	4	0	0	32	64	4	4	2	64
	5	16	0	2	16	64	16	4	16	64
Pferd	1	8	0	0	16	256	0	2	0	32
	2	8	0	0	16	256	2	8	16	32
	3	2	0	0	8	256	2	8	4	32
	4	8	0	0	32	512	4	2	0	64
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	8	2	0	0	128	16	4	4	64
	2	4	4	0	0	32	4	2	0	32
	3	4	2	0	0	32	4	4	0	-
	4	2	4	0	0	64	2	2	0	16
	5	2	4	0	0	128	4	4	4	16
Ratte	1	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	2	0	0	0	0	0	0	2
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Katze	1	4	0	0	-	32	32	-	0	256
	2	2	0	0	8	32	0	2	0	64
	3	32	0	0	16	64	0	2	2	32
	4	32	0	0	16	64	0	2	0	128
	5	8	8	0	32	256	0	4	4	128
Hund	1	16	2	0	16	128	4	0	0	8
	2	16	64	0	16	16	2	0	0	32
	3	32	4	0	64	128	32	0	0	128
	4	16	2	0	8	64	2	0	64	32
	5	64	2	0	16	128	4	0	0	16
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	64	2	0	64	32	4	0	4	16
	5	4	0	0	-	64	8	-	4	32
Mensch	1	128	8	0	512	128	2	16	4	0
	2	128	8	0	1024	64	2	32	4	0
	3	512	16	0	1024	512	4	256	16	0
	4	512	32	0	512	512	4	512	16	0
	5	256	16	0	256	32	4	32	8	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Pferde - Erythrozyten.

5. ABSORPTION MIT KANINCHEN - ERYTHROZYTEN

Die Absorption der Antiseren mit Kaninchen - Erythrozyten führt selbst bei Nativseren mit sehr hohen Antikörpern gegen Kaninchen - Erythrozyten zur erschöpfenden Elimination der xenogenen Häm - agglutinine .

PNAK gegen Erythrozyten der nächst verwandten Tierart - der Ratte - bleiben praktisch unbeeinflusst . Eine Ausnahme bilden die Seren von Kaninchen und Mensch . Abgesehen von dem leichten Antikörper - verlust , der bei den meisten Absorptionen als Verdünnungserscheinung auftritt , fällt insbesondere die Abnahme von PNAK in menschlichen Seren gegen alle getesteten Tierarten auf .

Paradoxerweise werden die Kaninchen - Seren durch Absorption mit homologen Erythrozyten , nebst dem Menschen , am stärksten beeinflusst. Die individuellen Schwankungen bleiben meist erhalten . Eine auffallend starke Reduktion präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Pferd werden nach Absorption mit Kaninchen - Erythrozyten im Hunde - Serum beobachtet (Tab. 6) .

-26-
Tabelle 6

	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:									
Schwein 1	0	8	64	0	512	32	8	4	64
2	2	16	256	0	512	16	16	16	256
3	0	4	64	0	512	32	8	8	256
4	0	16	128	0	256	16	16	8	256
5	2	16	512	0	512	32	32	16	256
Schaf 1	8	0	128	0	64	32	16	8	256
2	32	0	128	0	32	32	16	16	256
3	32	0	128	0	8	16	32	16	128
4	16	0	128	0	32	64	16	16	256
5	8	0	512	0	16	32	16	16	128
Pferd 1	4	0	0	0	128	0	2	0	64
2	16	0	0	0	256	2	64	64	64
3	4	2	0	0	256	2	8	2	32
4	16	0	0	0	256	4	2	2	64
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin 1	4	2	4	0	4	64	8	2	32
2	8	2	4	0	8	8	0	2	32
3	8	2	8	0	8	8	4	4	32
4	2	4	2	0	16	8	2	4	32
5	2	16	4	0	32	-	8	-	32
Ratte 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Katze 1	4	0	8	0	32	0	4	2	512
2	8	0	8	0	32	0	2	0	256
3	32	2	16	0	32	0	2	2	256
4	32	4	8	0	16	0	0	0	256
5	32	8	64	32	128	0	8	4	256
Hund 1	64	2	8	0	64	4	0	0	16
2	128	128	8	0	128	2	0	0	8
3	64	-	128	0	64	32	0	0	64
4	64	-	8	0	32	4	0	128	128
5	128	-	0	0	64	2	0	0	16
Fuchs 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch 1	2	0	8	0	128	0	-	4	0
2	4	2	8	0	4	4	4	4	0
3	0	2	8	0	2	8	8	2	0
4	8	16	16	0	2	8	-	4	0
5	0	8	16	0	2	4	-	2	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierart nach Absorption mit Erythrozyten vom Kaninchen.

6. ABSORPTION MIT RATTEN - ERYTHROZYTEN

Eine Absorption der Seren mit Ratten - Erythrozyten im Verhältniss 1:1 brachte im Gegensatz zu früheren Ergebnissen nicht in allen eingesetzten Seren eine erschöpfende Absorption . Seren von Schwein , Schaf , Hund und zu einem geringen Teil auch Pferd weisen noch beachtliche Resttiter auf (Abb. 6+7, Tab.7) Dagegen waren die Ratten - Erythrozyten in der Lage , Hämagglutinine gegen fast sämtliche eingesetzten Erythrozytenarten um mindestens eine Titerstufe zu senken . Besonders auffallend ist die Reduktion der Antikörper ~~ger~~ Seren von Schwein , Schaf und Hund gegen Erythrozyten vom Kaninchen , sowie in den Seren von Schwein , Schaf , Pferd , Kaninchen und Mensch gegen Erythrozyten vom Hund. Umgekehrt werden durch die Absorption mit Ratten - Erythrozyten die Seren von Katze , Kaninchen, Hund und Mensch auffallend stark beeinflusst (Tab. 7)

Präformierte natürliche Xenohämagglutinine gegen Hund werden in sämtlichen untersuchten Seren prozentual stärker beeinflusst als Antikörper gegen Erythrozyten der nächst verwandten Spezies -
- des Kaninchens - .

Während die Hämagglutinine gegen menschliche Erythrozyten durch Absorption mit Rattenblutzellen kaum beeinflusst werden , reduziert die Absorption präformierte natürliche Xenohämagglutinine im Serum dieser Menschen der Blutgruppe 0 besonders stark gegen Erythrozyten vom Schwein , Pferd , Katze und Hund .

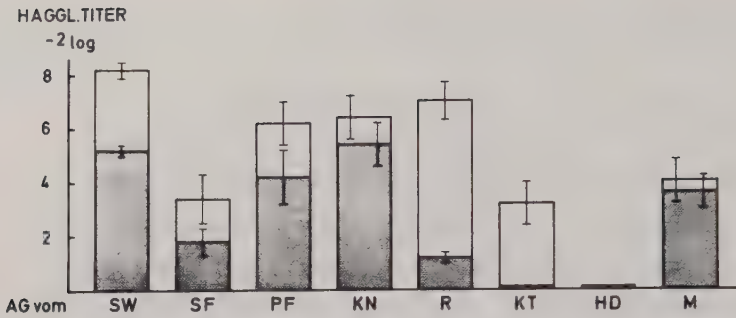


Abb. 6 Höhe der Nativ - Serum - Titer der Hundeseren (□ Säulen) und deren Abnahme nach Absorption mit Ratten - Erythrozyten (▨ Säulen) gegen alle verwendeten AG (Erythrozyten)

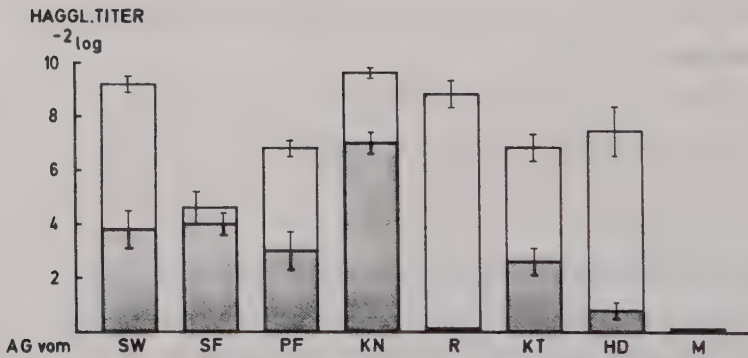


Abb. 7 Höhe der Nativ - Serum - Titer der menschlichen Seren der Blutgruppe O (□ Säulen) und deren Abnahme nach Absorption mit Ratten Erythrozyten (▨ Säulen) gegen alle verwendeten AG (Erythrozyten)

-29-
Tabelle 7

	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:									
Schwein 1	0	16	32	8	16	16	4	8	32
2	0	64	128	16	16	16	16	16	16
3	0	16	128	32	16	16	8	4	32
4	0	64	128	32	16	16	32	8	64
5	0	32	128	64	-	0	8	8	128
Schaf 1	8	0	512	64	8	16	8	8	128
2	-	-	-	-	8	16	-	4	-
3	16	0	256	128	4	8	8	4	32
4	8	0	256	128	4	32	16	16	64
5	-	-	-	-	2	8	-	4	-
Pferd 1	8	0	0	32	0	4	4	2	32
2	32	4	0	32	4	4	8	32	32
3	8	0	0	32	2	4	8	0	64
4	8	2	0	128	8	8	2	0	32
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin 1	4	4	2	0	0	64	8	2	32
2	8	2	2	0	0	2	4	0	32
3	8	8	8	0	0	8	4	4	16
4	8	8	2	0	0	4	8	2	16
5	2	4	2	0	0	8	4	-	16
Ratte 1	2	0	0	4	0	4	0	0	0
2	-	-	-	-	0	0	-	0	-
3	0	4	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Katze 1	8	0	4	64	0	0	8	0	128
2	4	0	8	8	2	0	4	0	32
3	32	0	16	16	0	0	4	2	16
4	16	32	8	8	0	0	4	0	64
5	8	16	8	256	2	2	8	4	64
Hund 1	32	4	8	16	2	16	0	0	8
2	32	2	32	128	4	4	0	0	4
3	32	16	256	256	2	64	0	0	16
4	32	2	8	16	2	4	0	64	64
5	64	2	4	16	2	4	0	0	8
Fuchs 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	32	4	8	512	2	8	0	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch 1	8	8	4	256	0	4	2	2	0
2	32	8	4	128	0	2	2	2	0
3	8	16	8	256	0	8	4	2	0
4	64	32	64	64	0	8	0	16	0
5	4	32	4	64	0	16	0	4	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Erythrozyten von der Ratte.

7. ABSORPTION MIT KATZEN - ERYTHROZYTEN

Die Absorption der Seren mit Katzen - Erythrozyten führt zu einem fast vollständigen Verlust der Antikörper gegen diese Erythrozytenart in allen Seren , außer im Serum vom Schwein und vom Schaf . Eine Abnahme der Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten vom Hund werden in unterschiedlich starkem Ausmaß in allen getesteten Seren beobachtet . Antikörper gegen Hunde - Erythrozyten in Katzen -Seren bleiben nahezu unbeeinflusst . (Tab. 8)

Während eine Reduktion der Antikörper in allen anderen getesteten Seren unbedeutend ist , und die individuellen Unterschiede im allgemeinen erhalten bleiben , führt die Absorption mit Katzen - Erythrozyten generell zu einer signifikanten Reduktion der präformierten natürlichen Antikörper gegen Schweine - Erythrozyten . (Abb. 8)

- 31 -
Tabelle 8

		SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:										
Schwein	1	0	4	512	512	1024	8	16	4	128
	2	0	4	1024	512	1024	0	8	8	128
	3	0	4	1024	64	1024	16	8	-	128
	4	0	8	1024	512	1024	4	32	8	128
	5	0	8	1024	256	1024	0	32	8	256
Schaf	1	8	0	1024	512	256	0	8	16	128
	2	-	0	512	256	256	4	16	16	64
	3	16	0	512	512	256	0	8	16	128
	4	8	0	128	64	256	0	32	16	128
	5	-	0	1024	256	128	2	4	16	64
Pferd	1	8	0	0	256	256	0	4	0	64
	2	16	0	0	64	256	0	16	32	64
	3	4	0	0	64	512	0	16	8	64
	4	32	2	0	64	512	0	4	2	128
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	8	4	2	0	64	0	4	2	32
	2	4	2	4	0	32	0	2	2	32
	3	4	2	8	0	32	0	8	2	32
	4	2	8	4	0	32	0	2	2	32
	5	2	8	2	0	32	0	4	2	32
Ratte	1	0	0	2	2	0	0	0	4	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	4	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	5	0	0	0	2	0	0	0	2	0
Katze	1	8	0	32	32	64	0	4	2	1024
	2	16	32	32	1024	64	0	4	0	1024
	3	32	16	16	1024	64	0	8	4	1024
	4	32	16	32	1024	128	0	4	0	1024
	5	8	2	32	512	16	0	4	0	1024
Hund	1	16	2	128	64	256	0	0	0	16
	2	64	256	64	64	128	0	0	0	16
	3	32	16	256	128	256	4	0	0	32
	4	16	2	32	256	64	0	0	0	128
	5	64	2	16	64	128	0	0	0	16
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch	1	64	8	128	1024	64	0	8	2	0
	2	256	8	128	1024	64	0	8	4	0
	3	256	16	512	1024	64	0	64	8	0
	4	512	16	256	1024	64	0	256	2	0
	5	256	8	256	512	32	0	4	0	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Katzen - Erythrozyten.

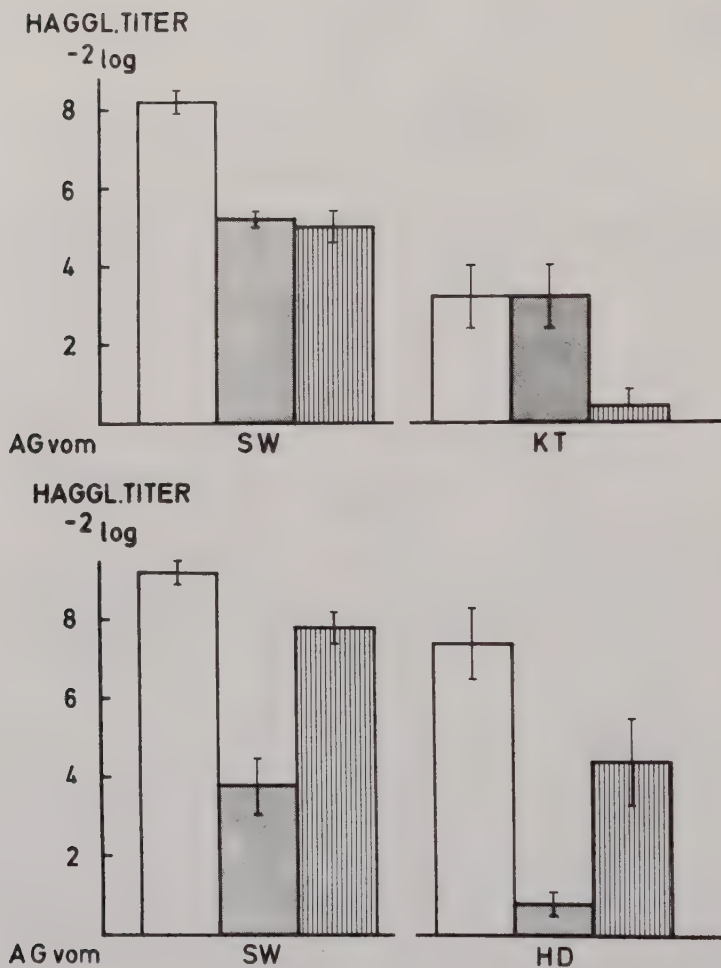


Abb. 3 Absorptionsraten bei Seren von Hund (oben) und Mensch (unten) an Erythrozyten von Hund und Katze , bzw. Schwein und Hund nach Absorption mit Ratten - Erythrozyten (■ Sküle) und mit Katzen - Erythrozyten (||||| Skülen) .

8. ABSORPTION MIT HUNDE - ERYTHROZYTEN

Hunde - Erythrozyten sind bei Absorption im Verhältniss 1:1 in der Lage , aus Antiseren präformierte natürliche Xeno - hämagglutinine fast restlos zu eliminieren . Im Vergleich zu vorherigen Absorptionsstudien zeigen sie die geringsten unspezifischen Abnahmen an PNAK in allen untersuchten Seren. Lediglich die menschlichen Seren weisen stärkere Reduktionen im Antikörperspiegel gegen Erythrozyten von Schwein , Pferd , Ratte und Katze auf (Tab. 9) .

Antikörper gegen Erythrozyten der nächsten Verwandten der Hunde - der Katze - sind in diesem System unbedeutend .

9. ABSORPTION MIT MENSCHLICHEN ERYTHROZYTEN DER BLUTGRUPPE 0

Absorption der vorliegenden Seren mit Erythrozyten der menschlichen Blutgruppe 0 eliminiert fast vollständig die hohen Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen dieses Antigen in allen Seren . Ähnlich wie bei der Absorption mit Hunde - Erythrozyten werden Antikörper gegen Antigene anderer Spezies nur unwesentlich beeinflusst . Es kommt zu geringgradigen Abnahmen der Antikörper im Schwein - und Schaf - Serum gegen Katzen - Erythrozyten .

Andererseits nehmen im Serum von Katze und Hund die Antikörper gegen Erythrozyten vom Schwein und vom Schaf ab .

Auffallend ist die Reduktion der Antikörper in allen Antiseren gegen Hunde - Erythrozyten . Die Seren des Menschen sind in Tabelle 10 nicht aufgetragen , da sie gesondert näher untersucht wurden .

Tabelle 9

	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:									
Schwein 1	0	4	1024	256	1024	64	2	2	64
2	2	16	1024	512	1024	32	4	2	64
3	0	4	1024	256	1024	32	0	2	64
4	0	16	1024	512	1024	32	0	2	32
5	2	16	1024	512	1024	32	0	2	64
Schaf 1	8	0	1024	512	256	16	0	4	128
2	64	0	1024	512	64	64	0	4	64
3	16	0	1024	256	256	16	0	4	64
4	4	0	256	128	64	32	0	2	32
5	8	0	512	512	64	16	0	8	32
Pferd 1	4	0	0	16	512	4	0	0	32
2	8	2	0	32	512	2	2	4	32
3	2	0	0	32	512	4	0	2	16
4	16	2	0	32	1024	8	2	2	32
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin 1	64	4	32	0	128	32	2	4	64
2	4	4	8	0	32	4	0	2	16
3	8	4	8	0	64	16	0	0	32
4	4	4	8	0	64	4	0	0	16
5	16	8	16	0	128	8	4	2	512
Ratte 1	0	0	0	2	0	2	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	8	0	2	0	0	0	2	0
4	0	0	0	2	2	0	0	0	0
5	0	0	0	2	2	0	0	0	0
Katze 1	8	2	16	32	64	0	0	0	128
2	4	2	8	64	64	0	0	0	64
3	32	0	64	64	128	0	0	2	32
4	32	2	16	64	128	0	0	0	128
5	32	8	128	512	256	0	8	2	128
Hund 1	64	4	32	32	512	8	0	0	16
2	128	512	64	64	512	4	0	0	8
3	32	16	256	256	256	64	0	0	16
4	64	2	128	64	128	8	0	128	128
5	128	2	64	64	256	4	0	0	16
Fuchs 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	128	16	64	512	256	16	0	8	-
5	16	0	128	256	128	8	0	2	16
Mensch 1	8	8	32	256	16	32	0	8	0
2	32	16	64	128	16	8	0	2	0
3	16	32	128	512	16	32	0	8	0
4	128	32	64	256	16	32	0	16	0
5	16	16	64	256	16	16	0	8	0

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Erythrozyten vom Hund.

Die Titer , die in den Mattenseren nach Absorption neu auftreten, müssen als unspezifische Falschreaktionen gewertet werden .

HAGGLTITER

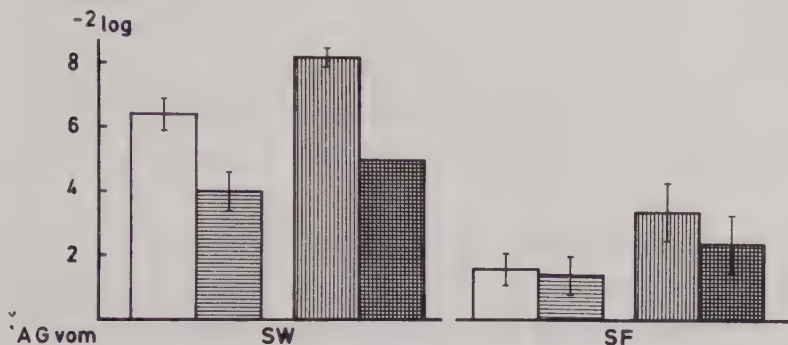


Abb. 9 Höhe der Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine der Seren von Katze  und Hund  vor  und nach Absorption mit menschlichen Erythrozyten der Blut - gruppe 0  gegen die AG (Erythrozyten) von Schwein und Schaf . Hundeserum nach Absorption  .

Aus den in den Tabellen 2 bis 10 aufgeführten rund 4000 Einzel - werten wurden die Titer auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2 umgerechnet , und die Durchschnittswerte mit mittlerer Fehlerbreite errechnet .

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 11 bis 17 aufgeführt , um die Ergebnisse der Einzelwerte zu verdeutlichen .

Tabelle 10

		SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SEREN VON:										
Schwein	1	0	8	512	128	1024	32	16	4	2
	2	0	8	256	128	1024	8	8	8	2
	3	0	8	128	128	1024	16	4	8	2
	4	0	8	256	128	1024	16	16	16	2
	5	0	8	512	256	1024	32	8	8	8
Schaf	1	16	0	512	512	256	16	8	8	2
	2	32	-	512	-	256	16	-	8	0
	3	64	0	256	256	256	8	2	4	0
	4	8	0	512	256	256	16	16	4	2
	5	-	-	-	-	512	8	-	4	0
Pferd	1	8	0	2	16	512	4	2	4	0
	2	32	0	2	16	512	8	8	64	0
	3	16	0	2	16	512	4	8	4	2
	4	16	2	2	16	512	4	2	4	0
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	4	2	4	2	32	32	2	4	2
	2	4	2	4	2	32	8	0	2	0
	3	8	4	64	2	128	16	4	2	0
	4	8	4	4	2	32	4	2	4	0
	5	4	4	4	8	32	8	4	4	0
Ratte	1	4	0	8	8	2	0	0	0	0
	2	2	0	8	4	2	0	0	0	0
	3	4	2	4	4	0	0	0	0	0
	4	0	0	4	4	4	0	0	0	0
	5	2	0	8	4	2	0	0	0	0
Katze	1	16	0	8	16	64	2	4	2	0
	2	4	2	16	16	64	0	2	0	0
	3	32	0	32	64	128	4	2	4	0
	4	32	8	32	64	128	2	0	2	0
	5	16	8	32	128	128	4	8	4	2
Hund	1	32	2	256	32	256	8	0	2	0
	2	32	64	64	64	128	4	0	0	0
	3	32	8	128	32	256	32	0	2	0
	4	32	2	128	32	128	4	0	128	2
	5	32	2	32	16	256	4	0	4	0
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	32	4	64	32	256	-	0	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Mensch	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Einzelwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine in Seren von je 5 Individuen aus 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten nach Absorption mit Erythrozyten der menschlichen Blutgruppe 0.

10. STATISTIK DER MITTELWERTE

Die Mittelwerte hämagglutinierender Antikörper aller Seren , die gegen Erythrozyten derselben Tierart getestet wurden , zeigen , daß innerhalb der zoologischen Ordnung nur niedere Titer von PNAK gegen Erythrozyten von Tierarten derselben Ordnung existieren. (Schwein , Schaf , Katze , Hund , Fuchs)

Die Ordnung der Primaten mit dem Vertreter Mensch macht eine Ausnahme . Isoagglutinine , die in keiner anderen zoologischen Ordnung in solchem Ausmaß gefunden werden , müssen zur Klasse der PNAK gezählt werden . Sie beeinflussen in hohem Maße die Ergebnisse dieser Tests . Primaten derselben Blutgruppe weisen nur geringe oder keine Xenohämagglutinine auf , wie in anderen Untersuchungen gezeigt wurde .

Eine generelle Ausnahme machen die Nager , insbesondere die Ratten und Mäuse , die extrem niedere Hämagglutinine aufweisen . Auffallend ist , daß Seren von Tieren anderer Ordnungen dagegen die höchsten Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten von Ratten und Mäusen enthalten .

Die Titer der xenogenen Hämagglutinine nehmen gegen die anderen getesteten Tierarten mit einer Regelmäßigkeit zu , die etwa mit der zoologischen Verwandtschaft , bzw. der evolutionären Weiterentwicklung korreliert werden kann . Detaillierte Analysen und Ergebnisse innerhalb einer zoologischen Ordnung ergeben , daß auch hier die Titer mit der Zunahme der Verwandtschaft absinken , und innerhalb einer zoologischen Familie ganz verschwinden. (Abb. 8, Tab. 8 ,Fuchs - Hund , Katze - Hund , Katze - Fuchs)

Die Parallelität des Verlaufs dieser Antikörper , wie sie in den Abbildungen Nr. 10 und Nr. 11 dargestellt wurden , und die geringe Streubreite der individuellen Einzelwerte de getesteten Tiere weisen deutlich auf eine Spezifität der PNAK hin . Diese , eventuell genetisch determinierte , Anti - genizität der Drythrozytenmembran wurde durch die ausführlichen Absorptionsstudien weiter untermauert .

MEAN TITER ($-2\log$) OF PREFORMED X-HAGGL IN MORE THAN 50 SPECIES OF 5 ZOOLOGICAL ORDERS

SERA OF RBC OF	PRIMATE	CARNIVORE	EVEN-TOED UNGULATE	EQUINE	RODENT
PRIMATE	2,2 (n=21)				0,7 (n=24)
CARNIVORE	2,9 (n=33)	1,4 (n=25)	2,4 (n=86)	2,8 (n=30)	0,7 (n=30)
EVEN-TOED UNGULATE	3,0 (n=34)	2,8 (n=21)	1,2 (n=65)	1,5 (n=29)	0,6 (n=40)
EQUINE	3,1 (n=12)	2,8 (n=5)		0,5 (n=10)	0,1 (n=15)
RODENT			3,4 (n=296)	3,2 (n=100)	0,0 (n=120)

Abb. 10 Mittlere Titer ($-2\log$) präformierter natürlicher Xeno - Hämagglutinine in Spezies aus 5 verschiedenen Säugetierordnungen . (n = Anzahl der Tiere)

SEREN VON ERYS VON	PRIMATEN	KARNIVOREN	PAARHUFER	EQUIDEN	NAGER
PRIMATEN	H Ø Ø S Ø Ø				
KARNIVOREN	WENSCH SCHIM. ?	H Ø Ø F Ø Ø			
PAARHUFER		HUND FUCHS	S Ø Ø Z Ø Ø		
EQUIDEN			SCHAF ZIEGE	P Ø Ø Ø Z Ø Ø Ø E Ø Ø Ø	
NAGER				PFERD ZEBRA ESEL	MAUS RATTE M Ø Ø R Ø Ø

HAMMER, CHAUSSY, BRENDL 1972

Abb. 11 Titer präformierter natürlicher Xeno - Hämagglutinine innerhalb zoologischer Familien einer Ordnung . Außer bei Primaten mit nicht identischen Blutgruppen wurden keine PN - Haggl innerhalb einer zool. Familie gefunden.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen diejenigen , relativ kleinen Ausschnitte der Ergebnisse gezeigt werden , die für das Verständnis der späteren Ausführungen über Transplantationsergebnisse notwendig sind , bzw. die solche Ergebnisse darstellen , die ausserhalb des Rahmens der zoologischen Ordnung fallen .

Beispiel 1

Pferdeserum wurde auf das Vorkommen präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Hund - und Fuchs - Erythrozyten ausgetestet, also gegen zwei engst verwandte Spezies der zoologischen Familie der Caniden (Abb. 12).

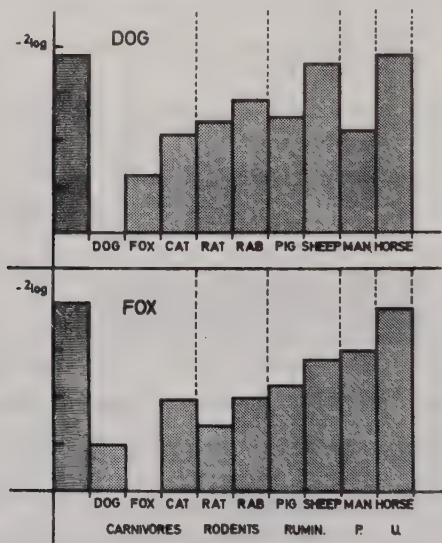


Abb. 12 Rest - Titer präformierter natürlicher Xeno - Hämagglutinine im Pferdeserum gegen Erythrozyten von Fuchs und Hund nach erschöpfender Absorption mit Erythrozyten von Tieren unterschiedlicher zoologischer Verwandtschaft .

Diese xenogenen Antikörper vom Pferd konnten vollständig absorbiert werden, solange die Spezies - spezifischen RBZ verwendet wurden. Dagegen blieben niedere Titer erhalten, solange lediglich Erythrozyten der anderen am nächsten verwandten Tierart zur Absorption herangezogen wurden.

Relativ hohe Absorptionsraten wurden dann noch gefunden , wenn Erythrozyten der intraordinalen Tierarten zur Anwendung kamen . Also z.B. Katze - Hund , Katze - Fuchs .

Sobald Erythrozyten aus weiter entfernt verwandten Tierarten zur Absorption herangezogen wurden , war die Reduktion dieser Antikörper geringer . (Tab. 13)

Eine Gesetzmäßigkeit kann im Falle der Absorption mit Erythrozyten von Tierarten anderer zoologischer Ordnungen nicht mehr beobachtet werden . Diese bei Hämagglutininen gefundene Regelmäßigkeit trifft für leukagglutinierende Antikörper nicht zu .

Beispiel 2

Serum vom Schwein , Schaf und Hund wurde gegen Erythrozyten von Kaninchen , Ratte , Hund und Mensch getestet . Die Einzelwerte sind in Tabelle 2 aufgeführt .

Wurde mit Hunde - Erythrozyten absorbiert , so kam es zur spezifischen Reduktion der Hämagglutinine gegen Hunde - Erythrozyten in allen Seren , während die Ergebnisse gegen Kaninchen - , Ratten - und Mensch - Erythrozyten im Großen und Ganzen unverändert blieben . Eine im Anschluß an diese Absorption durchgeführte 2. Absorption der gleichen Seren mit Erythrozyten vom Schaf , die mit den Testerythrozyten keine Antigengemeinschaft besitzen , läßt die Ergebnisse unverändert . Wird dagegen im Anschluß zur Absorption mit Hunde - Erythrozyten mit Hundemilz absorbiert , so kommt es zum totalen Verlust der Leukagglutinine gegen sämtliche getesteten Tierarten .

Beispiel 3

Ergebnisse aus Absorptionsversuchen haben gezeigt , daß Katzen- und Schweine - Erythrozyten gemeinsame Antigene besitzen müssen . PNAK gegen Katzen - und Schweine - Erythrozyten im Serum vom Hund wurden mit Erythrozyten der beiden Tierarten absorbiert . Dabei ist es möglich , mit Katzen - Erythrozyten die homologen Hämagglutinine zu absorbieren und den Titer gegen Schweine - Erythrozyten um rund 40% zu senken . (Abb. 13)

PNAK vom gegen ERY von	HUND		KATZE	SCHWEIN
	KATZE	SCHWEIN	SCHWEIN	KATZE
$-2 \log \text{TITER}$	$3,2 \pm 0,8$	$8,2 \pm 0,3$	$6,4 \pm 0,5$	$5,6 \pm 0,5$
ABS. mit KATZEN ERY	0	$5,0 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,7$
ABS. mit SCHWEINEERY	0	0	0	$4,4 \pm 0,4$

Abb. 13 Titerhöhe präformierter natürlicher Hämagglutinine im Serum von Hund , Katze und Schwein vor und nach Absorption mit Katzen - Erythrozyten und Schweine - Erythrozyten .

Dagegen sind Schweine - Erythrozyten in der Lage , sämtliche Antikörper gegen Katzen - und Schweine - Erythrozyten aus Hundeserum zu absorbieren . Katzen - Erythrozyten sind dagegen nicht in der Lage , Hämagglutinine gegen Schweineantigen in homologen Seren zu reduzieren .

Präformierte natürliche Antikörper gegen Katzen - Erythrozyten im Schweineserum werden durch Absorption mit Katzen - Erythrozyten vom Titer 5,6 ($2^{\log}$) auf 1,8 bzw. mit Schweine - Erythrozyten auf 4,4 reduziert (Abb. 13) .

Diese biologische Besonderheit wurde durch spätere Versuche ausgenutzt , und Spezies - spezifische Antikatzenserum , bzw. Spezies - unspezifische d.h. Hund - Anti - Schweineserum produziert, um in xenogenen Transplantationsversuchen im System Katze - Hund ein Spezies - spezifisches , bzw. Spezies - unspezifisches Enhancementphänomen auszunützen. (Abb. 1)

Tabelle 11

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN									
SCHWEIN	0	0,4 ± 0,4	4 ± 0,4	7,8 ± 0,2	8 ±	9,2 ± 0,2	5,6 ± 0,5	4,8 ± 0,3	4,2 ± 0,3	6 ± 0,4
	Schwein	0	1,7 ± 0,2	9,4 ± 0,2	7,4 ± 0,2	10	4,4 ± 0,4	4 ± 0,5	2	6,7 ± 0,2
	Schaf	0	0	9,2 ± 0,3	6,4 ± 0,9	8	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,7	1,8 ± 0,3	7,6 ± 0,4
	Pferd	0	3 ± 0,3	0,6 ± 0,4	4,2 ± 0,2	9,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2	2,8 ± 0,3	2,4 ± 0,2	7,4 ± 0,2
	Kanin	0,4 ± 0,2	3,4 ± 0,4	7,2 ± 0,5	0	8,8 ± 0,2	4,6 ± 0,2	3,8 ± 0,3	3,2 ± 0,3	7,6 ± 0,4
	Ratte	0	5 ± 0,4	6,6 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,4	3 ± 0,3	5,4 ± 0,5
	Katze	0	2,4 ± 0,2	9,8 ± 0,2	8,2 ± 0,5	10	1,8 ± 0,7	4 ± 0,4	2,7 ± 0,2	7,2 ± 0,2
	Hund	0,4 ± 0,2	3,2 ± 0,4	10	8,6 ± 0,2	10	5,2 ± 0,2	0,6 ± 0,4	1	5,8 ± 0,2
	Fuchs	0	3 ± 0,3	6	5,2 ± 0,2	10	5 ± 0,5	4 ± 0,4	0	5,2 ± 0,2
	Mensch	0	3	8,2 ± 0,3	7,2 ± 0,2	10	4,2 ± 0,3	3,2 ± 0,3	3 ± 0,3	1,4 ± 0,4

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zu Basis 2, in Seren vom Schwein vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

Tabelle 12

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN									
SCHAF	0	5 $\pm$ 0,4	0	7,4 $\pm$ 0,4	7,2 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,2	4,2 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,3
	Schwein	0	0	9,4 $\pm$ 0,2	8,6 $\pm$ 0,2	8,2 $\pm$ 0,3	3,6 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,2	2 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,6
	Schaf	3,6 $\pm$ 0,4	0	9	7 $\pm$ 0,3	7,2 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,5	4 $\pm$ 0,3	3	6,8 $\pm$ 0,4
	Pferd	3,2 $\pm$ 0,5	0	0,2 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,6	6,8 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,5	2 $\pm$ 0,6	6,6 $\pm$ 0,4
	Kanin	4 $\pm$ 0,4	0	7,4 $\pm$ 0,4	0	4,6 $\pm$ 0,5	5 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,2	7,6 $\pm$ 0,2
	Ratte	3,3 $\pm$ 0,3	0	8,3 $\pm$ 0,3	6,6 $\pm$ 0,3	2,2 $\pm$ 0,3	3,8 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,4	6 $\pm$ 0,5
	Katze	3,3 $\pm$ 0,3	0	9 $\pm$ 0,5	8 $\pm$ 0,5	7,8 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,5	4	6,6 $\pm$ 0,2
	Hund	3,6 $\pm$ 0,6	0	9,6 $\pm$ 0,4	8,4 $\pm$ 0,4	6,8 $\pm$ 0,4	4,6 $\pm$ 0,4	0	2 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,3
	Fuchs	3,2 $\pm$ 0,3	0	7,4 $\pm$ 0,2	6,8 $\pm$ 0,3	4	4,4 $\pm$ 0,5	3,6 $\pm$ 0,2	0	5,8 $\pm$ 0,3
	Mensch	4,5 $\pm$ 0,6	0	8,7 $\pm$ 0,2	8,6 $\pm$ 0,6	8,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,2	0,4 $\pm$ 0,2

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren vom Schaf vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

Tabelle 13

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM ABSORBIERT GEGEN										
PFERD	0	3 ± 0,7	0	0	3,7 ± 0,4	7,5 ± 0,5	1,7 ± 0,2	3,7 ± 0,8	4,6 ± 0,8	5,7 ± 0,2
	Schwein	0	0	0	3,7 ± 0,4	8,7 ± 0,2	1,5 ± 0,2	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	4,5 ± 0,2
	Schaf	3,5 ± 0,6	0	0	4,2 ± 0,2	8	2,7 ± 0,2	3,2 ± 0,9	2,7 ± 1,1	6 ± 0,4
	Pferd	2,5 ± 0,5	0	0	4 ± 0,3	8,5 ± 0,5	1 ± 0,4	2 ± 0,5	4,5 ± 0,9	5,2 ± 0,2
	Kanin	3 ± 0,5	0,2 ± 0,2	0	0	7,7 ± 0,2	1 ± 0,4	2,7 ± 1,1	2 ± 1,3	5,7 ± 0,2
	Ratte	3,5 ± 0,5	0,7 ± 0,4	0	5,5 ± 0,5	1,5 ± 0,6	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,4	1,5 ± 1,1	5,2 ± 0,2
	Katze	3,5 ± 0,6	0,2 ± 0,2	0	6,5 ± 0,5	8,5 ± 0,2	0	3 ± 0,5	2,2 ± 1,1	6,2 ± 0,2
	Hund	2,5 ± 0,6	0,5 ± 0,2	0	4,7 ± 0,2	9,2 ± 0,2	2 ± 0,4	0,5 ± 0,2	1 ± 0,4	4,7 ± 0,2
	Fuchs	3 ± 0,4	0,2 ± 0,2	0	3,7 ± 0,2	6	3 ± 0,4	1,5 ± 0,2	0	3,7 ± 0,2
	Mensch	4 ± 0,4	0,2 ± 0,2	1	4	9	2,2 ± 0,2	2 ± 0,5	3 ± 1	0,2 ± 0,2

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren vom Pferd vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

Tabelle 14

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN									
KANIN	0	3,8 ± 0,5	2 ± 0,4	3,2 ± 0,5	0	6,6 ± 0,8	4,4 ± 0,5	4,2 ± 0,3	4 ± 0,6	4,8 ± 0,8
	Schwein	0	1,4 ± 0,4	1,8 ± 0,4	0,2 ± 0,2	5,4 ± 0,2	3,6 ± 0,5	2,4 ± 0,6	1,6 ± 0,4	5 ± 0,6
	Schaf	2	0	2,8 ± 0,3	0	5,8 ± 0,2	3,8 ± 0,5	2,6 ± 0,6	1,8 ± 0,3	4,4 ± 1,1
	Pferd	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0	0	6 ± 0,4	2,2 ± 0,4	1,6 ± 0,2	0,8 ± 0,4	4,7 ± 0,4
	Kanin	2 ± 0,4	1,8 ± 0,5	2 ± 0,3	0	3,4 ± 0,5	3,7 ± 0,7	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,2	0
	Ratte	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,3	1,4 ± 0,4	0	0	3 ± 0,8	2,4 ± 0,2	1 ± 0,4	4,4 ± 0,2
	Katze	1,8 ± 0,3	2 ± 0,4	1,8 ± 0,3	0	5,2 ± 0,2	0	1,8 ± 0,3	1	0
	Hund	3,4 ± 0,7	2,2 ± 0,2	3,6 ± 0,4	0	6,2 ± 0,3	3,2 ± 0,5	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,3	5,6 ± 0,9
	Fuchs	3,2 ± 0,2	2,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3	0	3,8 ± 0,3	3 ± 0,3	1,2 ± 0,7	0	3,2 ± 0,2
	Mensch	2,4 ± 0,2	1,6 ± 0,2	2,8 ± 0,8	1,4 ± 0,4	5,4 ± 0,4	3,4 ± 0,5	1,2 ± 0,3	1,6 ± 0,2	0,2 ± 0,2

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren vom Kaninchen vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

- 48 -
Tabelle 15

SERUM VOM	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
RATTE	ABSORBIERT GEGEN									
	0	$0,2 \pm 0,2$	0	0	0	0	0	0	0	0
	Schwein	0	$0,2 \pm 0,2$	0	$0,4 \pm 0,2$	0	0	0	0	0
	Schaf	$0,2 \pm 0,2$	0	0	$1,2 \pm 0,4$	0	$1,2 \pm 0,5$	0	$0,2 \pm 0,2$	0
	Pferd	0	$0,2 \pm 0,2$	0	0	0	0	0	0	$0,6 \pm 0,2$
	Kanin	0	0	0	0	0	0	0	0	$0,4 \pm 0,4$
	Ratte	$0,2 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,5$	0	$0,5 \pm 0,5$	0	$0,4 \pm 0,4$	0	0	0
	Katze	0	0	$0,2 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$	0	0	0	$1,2 \pm 0,3$	0
	Hund	0	$0,6 \pm 0,6$	0	$0,8 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	0	$0,2 \pm 0,2$	0
	Fuchs	$0,5 \pm 0,5$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,2$	0	0	$0,2 \pm 0,2$
	Mensch	$1,2 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,2$	$2,6 \pm 0,2$	$2,2 \pm 0,2$	$1 \pm 0,3$	0	0	0	0

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren von der Ratte vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

Tabelle 16

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM ABSORBIERT GEGEN										
KATZE	0	6,4 ± 0,5	1,6 ± 0,5	4,2 ± 0,4	5,8 ± 0,6	6,2 ± 0,5	0	2,4 ± 0,6	1,8 ± 0,4	6 ± 0,6
	Schwein	0	0,2 ± 0,2	4,4 ± 0,6	6,4 ± 0,2	7,8 ± 0,5	0	1 ± 0,4	0,6 ± 0,4	6,4 ± 1,3
	Schaf	2,6 ± 0,6	0	4,2 ± 0,4	4,6 ± 0,9	6,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4	2,8 ± 0,2	0	7,2 ± 0,9
	Pferd	3,2 ± 0,8	0,6 ± 0,6	0	4 ± 0,4	6 ± 0,5	0,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	0,6 ± 0,4	6,6 ± 0,5
	Kanin	4 ± 0,6	1,2 ± 0,5	3,8 ± 0,5	1 ± 1	5,2 ± 0,4	0	1,4 ± 0,5	0,8 ± 0,3	8,3 ± 0,4
	Ratte	3,4 ± 0,5	1,8 ± 1,1	3 ± 0,3	4,8 ± 0,9	0,4 ± 0,2	0,2 ± 0,2	2,4 ± 0,2	0,6 ± 0,4	5,6 ± 0,5
	Katze	4 ± 0,4	2,8 ± 0,9	4,8 ± 0,2	9 ± 1	5,8 ± 0,4	0	2,2 ± 0,2	0,6 ± 0,4	10
	Hund	4 ± 0,6	1,2 ± 0,4	4,8 ± 0,7	6,4 ± 0,6	6,8 ± 0,3	0	0	0,4 ± 0,2	6,4 ± 0,4
	Fuchs	4	2,6 ± 0,3	3,6 ± 0,3	1,6 ± 0,3	3,3 ± 0,3	0	1 ± 0,5	0	4
	Mensch	4 ± 0,5	1,4 ± 0,6	4,4 ± 0,4	5,4 ± 0,6	6,6 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,5	1,2 ± 0,3	0,2 ± 0,2

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren von der Katze vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

-50-
Tabelle 17

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VON ABSORBIERT GEGEN										
HUND	0	8,2 ± 0,3	3,4 ± 0,9	6,2 ± 0,8	6,4 ± 0,6	7 ± 0,7	3,2 ± 0,8	0	1,4 ± 1,4	4 ± 0,8
	Schwein	0	0,2 ± 0,2	3,8 ± 1,1	8,8 ± 0,2	7,8 ± 0,3	0	0	0,8 ± 0,8	4,2 ± 1,1
	Schaf	4 ± 0,5	0	4,6 ± 0,6	5,4 ± 0,5	7,2 ± 0,3	3 ± 0,7	0	1,2 ± 0,2	4,8 ± 0,3
	Pferd	4,6 ± 0,4	2,2 ± 0,9	0	4,2 ± 0,4	6,2 ± 0,5	2,2 ± 0,7	0	1,2 ± 1,2	4,8 ± 0,6
	Kanin	6,4 ± 0,2	4 ± 3	3,2 ± 1,1	0	6 ± 0,3	2,2 ± 0,7	0	1,4 ± 1,4	4,8 ± 0,7
	Ratte	5,2 ± 0,2	1,8 ± 0,5	4,2 ± 1	5,4 ± 0,8	1,2 ± 0,2	3,2 ± 0,8	0	1,2 ± 1,2	3,6 ± 0,6
	Katze	5 ± 0,4	3 ± 1,3	6 ± 0,7	6,6 ± 0,4	7,2 ± 0,3	0,4 ± 0,4	0	0	4,8 ± 0,5
	Hund	6,2 ± 0,3	3,4 ± 1,5	6,4 ± 0,5	6,2 ± 0,4	8,2 ± 0,3	3,2 ± 0,7	0	1,4 ± 1,4	4,4 ± 0,6
	Fuchs	4,6 ± 0,4	2,2 ± 0,2	4,2 ± 0,4	3,4 ± 0,2	4,8 ± 0,2	3 ± 0,4	0	0	2
	Mensch	5	2,4 ± 0,9	6,6 ± 0,5	5 ± 0,3	7,6 ± 0,2	2,8 ± 0,5	0	2,2 ± 1,2	0

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren vom Hund vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

Tabelle 18

	AG VOM	SCHWEIN	SCHAF	PFERD	KANIN	RATTE	KATZE	HUND	FUCHS	MENSCH
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN									
MENSCH	0	9,2 ± 0,3	4,6 ± 0,6	6,8 ± 0,3	9,6 ± 0,2	8,8 ± 0,5	6,8 ± 0,5	7,4 ± 0,9	-	-
	Schwein	0	0	5,7 ± 0,2	4,8 ± 1,1	6,2 ± 0,2	1,2 ± 0,4	5,2 ± 0,2	-	-
	Schaf	5,4 ± 0,9	0	4,6 ± 0,8	8,2 ± 1,4	4,6 ± 0,8	0	5,7 ± 0,7	-	0,4 ± 0,2
	Pferd	8,4 ± 0,6	3,8 ± 0,3	0	9,2 ± 0,3	7,2 ± 0,8	1,6 ± 0,2	6,2 ± 0,9	-	3 ± 0,4
	Kanin	1,2 ± 0,5	1,8 ± 0,7	3,4 ± 0,2	0	2,4 ± 1,1	2 ± 0,5	2,5 ± 0,5	-	1,6
	Ratte	3,8 ± 0,7	4 ± 0,4	3 ± 0,7	7 ± 0,4	0	2,6 ± 0,5	0,8 ± 0,3	-	1,8 ± 0,5
	Katze	7,8 ± 0,4	3,4 ± 0,2	7,8 ± 0,3	9,8 ± 0,2	5,8 ± 0,2	0	4,4 ± 1,1	-	1,4 ± 0,5
	Hund	4,6 ± 0,6	4,2 ± 0,3	6 ± 0,3	8 ± 0,3	4	4,4 ± 0,4	0	-	2,8 ± 0,4
	Fuchs	6,2 ± 0,3	3,4 ± 0,5	4 ± 0,3	7,4 ± 0,2	6	1,6 ± 0,2	4,2 ± 0,2	0	0
	Mensch	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Titerwerte präformierter natürlicher Hämagglutinine, umgerechnet auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2, in Seren vom Mensch der Blutgruppe 0 vor und nach Absorption mit Erythrozyten von 9 verschiedenen Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen nach Testung gegen Erythrozyten der gleichen Tierarten.

11. HÄMAGGLUTINATION MIT MENSCHLICHEN ERYTHROZYTEN DER BLUTGRUPPEN 0 , A UND B

In einer parallelen Studie wurden native und absorbierte Seren von je 5 Individuen aus den oben dargestellten 8 Säugetierarten und dem Menschen der Blutgruppe 0 gegen Erythrozyten der menschlichen Blutgruppen 0 , A und B getestet . (Abb. 14)

In den Tabellen 19 bis 21 sind die Einzelwerte dargestellt. Die auf den natürlichen Logarithmus zur Basis 2 umgerechneten und gemittelten Titerwerte der Nativseren und der absorbierten Seren sind in den Tabellen 22 und 23 dargestellt .

	BG 0	BG A	BG B
PIG	6,0 ^{±0,4}	9,2 ^{±1,0}	8,0 ^{±0,5}
SHEEP	5,2 ^{±0,3}	6,6 ^{±0,4}	8,0 ^{±0,4}
CAT	6,0 ^{±0,5}	6,2 ^{±1,0}	6,8 ^{±0,9}
RAT	0	0	0
RABBIT	4,8 ^{±0,8}	6,2 ^{±0,6}	6,6 ^{±0,6}
DOG	4,0 ^{±0,8}	4,8 ^{±0,9}	6,4 ^{±0,7}
FOX	3,5 ^{±0,5}	4,0 ^{±1,2}	5,0 ^{±0,6}
HORSE	5,7 ^{±0,2}	6,6 ^{±0,4}	7,0 ^{±0,1}
MAN 0	0	5,5 ^{±0,5}	7,7 ^{±0,1}

Abb. 14 Nativ - Serum - Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine von 9 Tierarten aus 6 zoologischen Ordnungen gegen Erythrozyten der menschlichen Blutgruppen 0 , A und B .

Die höchsten Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine in Tieren , bzw. von Isoagglutininen im menschlichen Blut der Blutgruppe 0 , werden mit Ausnahme vom Schwein gegen die Blutgruppe B gefunden . Die nächst höheren Titer treten gegen Erythrozyten der Blutgruppe A auf, wobei das Schwein als Ausnahme hier die höchsten Tier aufweist .Ausnahmslos liegen die Hämagglutinine gegen Erythrozyten der Blutgruppe 0 am niedrigsten . Während die Unterschiede zwischen den Blutgruppen A und B lediglich bei Schaf und Mensch signifikant sind , sind die Unterschiede zwischen den Blutgruppen 0 und A , ebenso wie zwischen den Blutgruppen 0 und B in fast allen Fällen signifikant .

Die Mittelwerte nach Absorption mit den verschiedenen Erythrozytenarten sind in den Tabellen 22 und 23 aufgezeichnet .

Darin kommt klar zum Ausdruck , daß Erythrozyten der menschlichen Blutgruppe 0 monospezifisch die homologen Hämagglutinine absorbieren , während sie Hämagglutinine der Blutgruppen A und B in etwa gleichen Verhältnissen reduzieren .

Die Schwankungen der Titerhöhen präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten der Blutgruppe 0 in allen untersuchten Spezies nach Absorption sind nicht signifikant.

Bei Ergebnissen Der Erythrozyten der Blutgruppe A fällt ins Auge , daß Absorption mit Pferde - und Kaninchen - Erythrozyten , in seltenen Fällen auch mit Ratten - Erythrozyten, die Titer statistisch signifikant reduzieren . In gleicher Weise reduzieren Absorptionen mit Pferde - und Kaninchen - Erythrozyten die Hämagglutinine der menschlichen Blutgruppe B .

Hier treten auch durch Absorptionen mit roten Blutzellen der Caniden Fuchs und Hund , bzw. der Katze Titerabnahmen auf , die jedoch geringer sind als nach Absorption mit Pferde - und Kaninchen - Erythrozyten .

Hämagglutinine im Serum der Menschen der Blutgruppe 0 , die gegen die Antigene der menschlichen Blutgruppen A und B gerichtet sind , werden durch Absorption mit tierischen Erythrozyten nicht beeinflußt .

Eine Ausnahme bilden hier die Pferde - Erythrozyten , die in der Lage sind , Hämagglutinine gegen menschliche Erythrozyten der Blutgruppe B fast vollständig zu eliminieren .

Tabelle 19

AG VOM MENSCH DER BLUTGRUPPE:									
	O	A	B	O	A	B	O	A	B
SEREN VON:									
Schwein	1	64	-	128	128	64	128	32	16
	2	32	1024	-	512	128	512	512	128
	3	32	64	64	256	64	128	32	64
	4	128	32	128	128	128	64	32	64
	5	128	1024	256	128	128	512	256	64
Schaf	1	64	64	128	256	256	64	256	16
	2	64	32	64	128	64	64	64	8
	3	32	128	128	128	64	128	64	64
	4	32	64	64	128	128	128	64	16
	5	16	16	512	32	512	16	64	8
Pferd	1	64	32	128	64	32	128	32	8
	2	64	16	32	64	32	64	32	4
	3	32	64	32	32	32	256	32	4
	4	64	128	64	128	64	512	64	32
	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	16	128	64	64	16	32	64	16
	2	16	128	256	8	64	32	32	-
	3	16	16	32	8	32	32	-	16
	4	16	32	16	4	32	32	16	8
	5	256	8	32	256	-	32	16	4
Ratte	1	0	0	-	0	4	16	2	0
	2	0	0	0	0	2	16	0	0
	3	0	0	0	0	0	16	2	0
	4	0	0	0	0	2	32	2	0
	5	0	0	0	0	2	16	0	0
Katze	1	128	128	256	512	128	256	256	2
	2	16	2	4	16	8	16	64	0
	3	32	32	64	64	32	64	32	8
	4	128	64	128	512	64	256	128	16
	5	128	128	64	256	64	256	128	32
Hund	1	8	32	8	32	4	128	8	32
	2	4	4	128	16	64	8	32	2
	3	16	32	64	32	8	8	128	2
	4	128	64	128	16	16	16	32	4
	5	16	2	16	64	32	128	16	2
Fuchs	1	-	32	32	-	-	-	-	-
	2	-	8	32	-	-	-	-	-
	3	-	16	16	-	-	-	-	-
	4	-	16	16	-	-	-	16	4
	5	32	0	4	-	-	-	32	0
Mensch	1	0	-	-	0	8	32	0	64
	2	0	-	-	0	-	-	0	128
	3	0	-	-	0	32	128	0	64
	4	0	-	-	0	64	256	0	64
	5	0	-	-	0	16	128	0	256

Einzelwerte der Hämagglutinine aller Seren gegen menschliche Erythrozyten der Blutgruppen O, A und B vor und nach Absorption mit Erythrozyten folgender Tierarten: Nativ (links), Schaf (Mitte), Pferd (rechts).

Tabelle 20

AG VOM MENSCH DER BLUTGRUPPE:									
	0	A	B	0	A	B	0	A	B
SEREN VON:									
Schwein	1	64	32	64	32	64	128	64	64
	2	256	512	64	16	64	1024	128	256
	3	256	128	-	32	64	128	-	-
	4	256	16	64	64	64	128	256	64
	5	256	512	32	128	128	1024	256	512
Schaf	1	256	32	64	128	64	64	128	128
	2	256	64	32	-	16	128	64	128
	3	128	32	32	32	64	1024	128	128
	4	256	128	8	64	64	1024	128	64
	5	128	16	64	-	32	4	64	512
Pferd	1	64	2	4	32	16	64	64	32
	2	64	8	4	32	16	32	64	8
	3	32	4	4	64	16	64	64	32
	4	64	64	4	32	16	256	128	32
	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	32	8	8	32	8	32	32	8
	2	32	4	2	32	4	8	32	4
	3	32	8	8	16	8	256	32	8
	4	32	4	2	16	4	16	32	16
	5	32	32	-	16	-	-	32	32
Ratte	1	0	0	-	0	0	2	0	0
	2	0	2	0	-	0	4	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	4	2	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	-	0	0	0	0
Katze	1	512	32	16	128	128	128	512	128
	2	256	2	-	32	2	2	512	128
	3	256	16	8	16	16	32	512	32
	4	256	32	16	64	8	128	512	16
	5	256	16	8	64	8	128	512	32
Hund	1	16	16	0	8	8	128	16	8
	2	8	2	8	4	64	4	16	128
	3	64	4	8	16	64	4	32	64
	4	128	2	8	64	32	32	128	16
	5	16	0	-	8	8	4	16	16
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Mensch	1	0	32	0	0	2	64	0	16
	2	0	32	0	0	8	128	0	64
	3	0	16	2	0	16	256	0	128
	4	0	32	-	0	8	32	0	64
	5	0	32	-	0	32	128	0	64

Einzelwerte der Hämagglutinine aller Seren gegen menschliche Erythrozyten der Blutgruppen 0, A und B nach Absorption mit Erythrozyten folgender Tierarten: Kaninchen (links), Ratte (Mitte), Katze (rechts).

Tabelle 21

AG VOM MENSCH DER BLUTGRUPPE:										
	0	A	B	0	A	B	0	A	B	
SEREN VON:										
Schwein	1	64	32	32	-	-	32	2	8	8
	2	64	512	128	-	-	-	2	512	64
	3	64	128	64	-	-	64	2	16	16
	4	32	32	16	-	-	128	2	8	64
	5	64	512	16	-	256	32	8	512	16
Schaf	1	128	64	32	-	16	64	2	16	4
	2	64	64	32	-	32	128	0	8	4
	3	64	64	16	-	128	128	0	128	64
	4	32	128	64	-	128	64	2	128	32
	5	32	32	128	-	16	64	0	4	32
Pferd	1	32	32	32	-	16	16	0	8	16
	2	32	32	32	-	8	16	0	4	16
	3	16	64	32	-	64	32	2	16	32
	4	32	128	32	-	64	32	0	32	32
	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kanin	1	64	256	32	-	16	8	2	16	8
	2	16	32	32	-	4	2	0	8	2
	3	32	16	16	-	8	8	0	64	16
	4	16	16	16	-	16	16	0	4	16
	5	512	32	8	-	16	8	0	16	8
Ratte	1	0	8	0	-	-	-	0	4	-
	2	0	4	0	-	0	0	0	4	0
	3	0	4	0	-	0	0	0	2	0
	4	0	4	0	-	0	0	0	4	0
	5	0	4	0	-	0	0	0	2	0
Katze	1	128	64	64	-	-	-	0	64	16
	2	64	4	4	-	-	-	0	4	0
	3	32	32	16	-	4	8	0	4	4
	4	128	128	64	-	32	32	0	8	0
	5	128	256	64	-	16	8	2	2	8
Hund	1	16	128	16	-	-	-	0	32	2
	2	8	16	64	-	2	64	0	8	4
	3	16	64	64	-	4	16	0	2	4
	4	128	16	32	-	16	16	2	2	8
	5	16	4	8	-	4	4	0	4	4
Fuchs	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	4	-	8	16	-	-	-	-	8	4
	5	16	4	8	-	-	-	0	-	0
Mensch	1	0	32	16	-	32	16	-	-	-
	2	0	-	-	-	128	32	-	-	-
	3	0	128	64	-	64	64	-	-	-
	4	0	128	32	-	64	32	-	-	-
	5	0	128	8	-	128	32	-	-	-

Einzelwerte der Hämagglutinine aller Seren gegen menschliche Erythrozyten der Blutgruppen 0, A und B nach Absorption mit Erythrozyten folgender Tierarten: Hund (links), Fuchs (Mitte), und Mensch der Blutgruppe 0 (rechts).

Tabelle 22

AG VOM MENSCHEN DER BLUTGRUPPE		0	A	B
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN			
Schwein	0	6,0 ± 0,4	9,2 ± 1,0	8,0 ± 0,5
	Schwein	6,7 ± 0,2	- ± -	(8,4 ± 0,4)
	Schaf	7,6 ± 0,4	7,6 ± 0,2	8,4 ± 0,4
	Pferd	7,4 ± 0,4	7,6 ± 0,9	6,8 ± 0,4
	Kanin	7,6 ± 0,4	7,8 ± 1,0	6,7 ± 0,2
	Ratte	5,4 ± 0,5	6,8 ± 0,4	8,8 ± 0,7
	Katze	7,2 ± 0,5	8,2 ± 0,3	8,2 ± 0,5
	Hund	5,8 ± 0,2	8 ± 0,8	6,2 ± 0,5
	Fuchs	5,2 ± 0,2	9 ±	6,7 ± 0,4
	Mensch	1,4 ± 0,4	6,6 ± 1,4	5,6 ± 0,5
Schaf	0	5,2 ± 0,3	6,6 ± 0,4	8 ± 0,4
	Schwein	6,8 ± 0,6	-	-
	Schaf	6,8 ± 0,4	8,2 ± 0,4	6,6 ± 0,5
	Pferd	6,6 ± 0,4	5,4 ± 0,6	5,8 ± 0,4
	Kanin	7,6 ± 0,2	6,4 ± 0,5	6,0 ± 0,5
	Ratte	6,0 ± 0,5	6,4 ± 0,4	8 ± 1,2
	Katze	6,6 ± 0,2	8,2 ± 0,4	7,2 ± 0,3
	Hund	5,8 ± 0,3	7 ± 0,3	6,4 ± 0,5
	Fuchs	5,8 ± 0,3	6,4 ± 0,6	7,4 ± 0,2
	Mensch	0,4 ± 0,2	5,6 ± 1,0	5,0 ± 0,8
Pferd	0	5,7 ± 0,2	6,6 ± 0,4	7 ± 0,4
	Schwein	4,5 ± 0,2	-	-
	Schaf	6,0 ± 0,4	6,2 ± 0,2	8,5 ± 0,4
	Pferd	5,2 ± 0,2	4,0 ± 0,7	4,0 ± 0,4
	Kanin	5,7 ± 0,2	4 ± 1	3 ±
	Ratte	5,2 ± 0,2	5 ±	7,2 ± 0,6
	Katze	6,2 ± 0,2	5,5 ± 0,4	5 ± 0,4
	Hund	4,7 ± 0,2	7 ± 0,7	6 ±
	Fuchs	3,7 ± 0,2	5,7 ± 0,7	5,5 ± 0,2
	Mensch	0,2 ± 0,2	4,5 ± 0,6	3,7 ± 0,2
Kanin	0	4,8 ± 0,8	6,8 ± 0,6	6,6 ± 0,6
	Schwein	5,0 ± 0,6	-	-
	Schaf	4,4 ± 1,1	6,0 ± 0,3	6 ±
	Pferd	4,7 ± 0,4	5,0 ± 0,7	4,5 ± 0,5
	Kanin	0	4 ± 0,5	3 ± 0,5
	Ratte	4,4 ± 0,2	3,5 ± 0,3	6,0 ± 0,9
	Katze	0	4,4 ± 0,6	4 ± 0,7
	Hund	5,6 ± 0,9	6,2 ± 0,7	5,0 ± 0,3
	Fuchs	3,2 ± 0,2	4,4 ± 0,3	3,8 ± 0,4
	Mensch	0,2 ± 0,2	4,8 ± 0,6	3,6 ± 0,5

Titel präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten der menschlichen Blutgruppen 0, A und B in den Seren der aufgeführten Tierarten vor und nach Absorption mit Erythrozyten der entsprechenden Tierarten.

AG VOM MENSCHEN DER BLUTGRUPPE		0	A	B
SERUM VOM	ABSORBIERT GEGEN			
Ratte	0	0	0	0
	Schwein	0	-	-
	Schaf	0	1,8 ± 0,8	5,2 ± 0,2
	Pferd	0,6 ± 0,2	0	0
	Kanin	0,4 ± 0,4	1,4 ± 0,2	0
	Ratte	0	0	1 ± 0,6
	Katze	0	0	2
	Hund	0	3,2 ± 0,1	0
	Fuchs	0,2 ± 0,2	0	0
	Mensch	0	2,6 ± 0,2	0
Katze	0	6,0 ± 0,6	6,2 ± 1,0	6,8 ± 0,9
	Schwein	6,4 ± 1,3	-	-
	Schaf	7,2 ± 0,9	6,4 ± 0,6	7,8 ± 0,6
	Pferd	6,6 ± 0,5	3,6 ± 0,9	5,0 ± 0,7
	Kanin	8,4 ± 0,4	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,2
	Ratte	5,6 ± 0,5	4,6 ± 1,0	6,4 ± 1,0
	Katze	10	6,6 ± 0,5	7,3 ± 0,6
	Hund	6,4 ± 0,4	6,6 ± 1,0	5,8 ± 0,8
	Fuchs	4,0	4,6 ± 0,8	4,6 ± 0,6
	Mensch	0,2 ± 0,2	4,6 ± 0,8	4,0 ± 0,5
Hund	0	4,0 ± 0,8	4,8 ± 0,9	6,4 ± 0,7
	Schwein	4,2 ± 1,1	-	(5,8 ± 0,9)
	Schaf	4,8 ± 0,3	5,0 ± 0,7	5,8 ± 0,9
	Pferd	4,8 ± 0,6	3,0 ± 0,7	5,0 ± 0,8
	Kanin	4,8 ± 0,7	2,6 ± 0,6	3,2 ± 0,7
	Ratte	3,6 ± 0,6	5,6 ± 0,6	4,6 ± 1,1
	Katze	4,8 ± 0,5	5,8 ± 0,7	4,4 ± 0,7
	Hund	4,4 ± 0,6	5,6 ± 0,8	5,8 ± 0,5
	Fuchs	2 ±	3,2 ± 0,6	5,0 ± 0,8
	Mensch	0	3,2 ± 0,7	3,0 ± 0,3
Mensch	0	0	-	-
	Schwein	0	-	-
	Schaf	0	5,5 ± 0,5	7,7 ± 0,4
	Pferd	0	7,6 ± 0,3	6,4 ± 0,5
	Kanin	0	5,8 ± 0,1	1,3 ± 0,3
	Ratte	0	5,0 ± 1,0	7,6 ± 0,4
	Katze	0	6,8 ± 0,4	5,4 ± 0,4
	Hund	0	7,5 ± 0,5	5,5 ± 0,6
	Fuchs	0	7,2 ± 0,3	6,0 ± 0,3
	Mensch	0	-	-

Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten der menschlichen Blutgruppen 0, A und B in den Seren der aufgeführten Tierarten vor und nach Absorption mit Erythrozyten der entsprechenden Tierarten.

D. DISKUSSION

Schon aus den frühen Tagen der Immunologie sind Beobachtungen bekannt , daß im Serum von gesunden Individuen Antikörper gegen Blutzellen oder Gewebsproteine fremder Spezies gefunden werden . Im Auftreten solcher Antikörper wurden bestimmte Gesetzmäßigkeiten in Abhängigkeit von der zoologischen Verwandtschaft beschrieben (66). Anhand von Absorptionsversuchen wurde die Spezifität über die Spezies hinaus in zoologischen Familien und Ordnungen weiter verfolgt .

Dazu wurden je 5 Individuen der in der Xenotransplantation gebräuchlichen 9 Tierarten ausgewählt und gegenseitig mit Erythrozyten absorbiert . Mit einer einmaligen Absorption - Serum zu Erythrozytenkonzentrat im Verhältnis 1:1 - war es möglich , gegen die verwendeten Zellen alle Hämagglutinine zu absorbieren .

Die auffälligsten Ergebnisse zeigten dabei die Erythrozyten der Ratte . Sie reduzieren extrem stark die Antikörper gegen alle anderen Tierarten. Kaninchen - Erythrozyten weisen einen ähnlich guten Absorptionseffekt auf . Schwein und Schaf , nah verwandt in der zoologischen Ordnung , sind sich gegenseitig in den Antigenen verwandt und zeigen untereinander starke Kreuzreaktionen . Pferde - und Katzen - Erythrozyten absorbieren in weit geringerem Maße als dies von Hunde - Erythrozyten gezeigt wurde . Die Absorption mit Ratten - Zellen scheint mit der vielseitigen Antigenizität der Ratten - Erythrozyten gegen alle verwendeten Tierarten , mit Ausnahme des Menschen , zusammenzuhängen . Alle Tiere haben sehr hohe Antikörpertiter gegen

Ratten - Erythrozyten , die aber nicht absorbierbar sind .Nur aus dem Serum des Menschen können die Hämagglutinine gegen Ratten - Erythrozyten in größerem Maßstab entfernt werden . Da es sich bei den Menschen immer um Individuen der Blutgruppe 0 handelte , müssen hier die Isoagglutinine berücksichtigt werden. Die Testung der Ratten gegen Erythrozyten der anderen Tierarten ergab ein einheitliches Bild . Ratten und andere Nager besitzen nämlich fast keine Hämagglutinine , so daß hier die Absorptionen entfallen .

Innerhalb einer zoologischen Ordnung sind nur die Erythrozyten derselben Tierart , bzw. von Tieren derselben zoologischen Familie fähig , die Hämagglutinine im zu testenden Serum vollständig zu absorbieren . Sowohl Erythrozyten anderer Tiere derselben Ordnung wie auch anderer Ordnungen zeigen schlechteres Absorptionsvermögen. Das heißt , daß eine hohe Spezifität der Spezies - spezifischen Erythrozyten - Antigene in allen untersuchten Tierarten besteht , und somit die Spezifität der gegen sie gerichteten natürlichen Antikörper .

Nur selten kommt es zu auffallend starken Kreuzreaktionen wie sie z.B. im System Schwein - Katze in ausführlichen Versuchen dargestellt wurde . Untersucht man das Absorptionsvermögen der oben genannten Spezies in xenogenen Seren von Tieren einer anderen zoologischen Familie , jedoch der gleichen zoologischen Ordnung, so findet sich auch hier eine ausgeprägte Spezifität , die in typischen Beispielen gezeigt werden konnte .So sind Schweine - Erythrozyten in der Lage , fast alle Hämagglutinine gegen Schaf - Erythrozyten zu absorbieren und umgekehrt. Gleiches Verhalten zeigt sich in anderen Gruppen , z.B. Ratte - Kaninchen ^x , und auch Katze - Fuchs und Hund .

^x Lagomorpha

Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu , daß die Antikörper gegen die antigenen Eigenschaften der Erythrozyten innerhalb einer Ordnung noch so spezifisch sind , daß eine Kreuzreaktion der Xenohämagglutinine auch bei solchen nah verwandten Familien der gleichen Ordnung immer auftritt .

Ein vollkommen neuer Zustand in Form des Verlustes dieser hohen Spezifität tritt erst ein , wenn die Grenze der zoologischen Ordnung überschritten wird . Partielle Absorptionen die auf un - abhängige Antigengemeinschaften ausserhalb der zoologischen Ordnung hindeuten sind dabei jedoch die Regel . Ausmaß und Regelmäßigkeit dieser unterschiedlich starken Absorptionsraten läßt sich nicht mehr mit der zoologischen Systematik korrelieren . Als besonders deutliches Beispiel wird das Absorptionsverhalten der Xenohämagglutinine im Serum von Mensch gegen Ratten - , Katzen- und Schaf - Erythrozyten angeführt . Ebenso gehören hierher die starken Kreuzreaktionen zwischen Katzen , Schweinen und Schafen .

Von Hennefeld wurden interessante Studien über die Verwandtschaft der menschlichen A - , B - , O - Antigene mit den roten Blutgruppen - antigenen der Hunde durchgeführt (39). Dabei wurden Hunde - Erythrozyten auf die Anwesenheit von A - oder B - Antigenen in Absorptionsexperimenten mit 80 verschiedenen unverwandten Hunden getestet . Die Anti - A - oder Anti - B - Titer in normalen Hunden konnten nicht gesenkt werden . Seren von weiteren 100 unverwandten Hunden wurden auf die Anwesenheit von Anti - A - oder Anti - B - Aktivität hin untersucht .

38 Seren hatten Anti - A - und Anti - B - Aktivität , 21 Seren hatten nur reine Anti - A - Aktivität und 22 Seren wiesen reine Anti - B - Aktivität auf . 19 der Hunde zeigten keinerlei Anti - A - , B - oder O - Aktivität .

Die Vererbungsschemata zeigten , daß solche A-, B - , O - Antikörper , bzw. Antigene nicht dem Konzept des einfachen Mendel 'schen Vererbungssystems entsprechen und deshalb auch , wie alle anderen PNAK , nicht sicher als genetisch determiniertes System angesehen werden dürfen .

Bedeutung der präformierten natürlichen Antikörper für die Xenotransplantation .

Das Schicksal xenogener Organtransplantate scheint vom zoologischen Verwandtschaftsgrad zwischen Spender und Empfänger innerhalb der zoologischen Systematik abzuhängen . Präformierte natürliche Antikörper und deren relativ regelmäßige Verteilung unterstützen diese Beobachtung und helfen , erfolversprechende Systeme für Experimente herauszuarbeiten . Nierentransplantate unterschiedlicher zoologischer Disparität , die auf Hunde transplantiert wurden , werden mit großer Regelmäßigkeit abhängig von der Höhe der Titer von PNAK in erwachsenen Tieren abgestoßen .

Die Durchblutung von Katzennieren nach Anschluß an Hunde liegt bei behandelten und unbehandelten Gruppen um oder über 100 ml / min. / 100g Niere . Die Werte steigern sich bis zur 2. Stunde . Nach dieser Zeit werden die ersten Zeichen einer Abstoßung in den unbehandelten Gruppen sichtbar .

Konditionierung mit Spezies - spezifischen Antiseren , d.h. Hunde - Anti - Katzen - Serum , beschleunigt den Vorgang der Abstoßung . Nach 6 Stunden unterschreiten die Werte der Nierendurchblutung die der Kontrollgruppe .

Die Urinproduktion , die seither oberhalb der Kontrolle lag, verringert sich und sistiert zum Zeitpunkt der 10. Stunde.

Konditionierung der Empfängerhunde mit Spezies - unspezifischen Antiseren resultierte in der längsten Überlebenszeit . Die Ergebnisse in dieser Untersuchung spalten sich in zwei Gruppen. Eine Gruppe , die praktisch unverändert mit der Kontrolle einhergeht , und eine 2. Gruppe , $n = 3$, die die höchsten Werte , sowie die längsten Durchblutungen aufweist . Mit 250ml und mehr pro 100g Niere und Minute werden hier Nierendurchblutungswerte gemessen , die nahezu physiologisch sind. Die Urinproduktion liegt bis zum Schluß der Versuche oberhalb der der Kontrollen. Seren , deren zelluläre Immunreaktion durch Antilymphozyten - globulin unterdrückt wurde , lagen mit ihren Durchblutungs - werten zwar signifikant oberhalb der Kontrollen , jedoch erreichten sie nicht die Werte , die bei Spezies - unspezifischer Konditionierung der Empfänger erreicht werden .

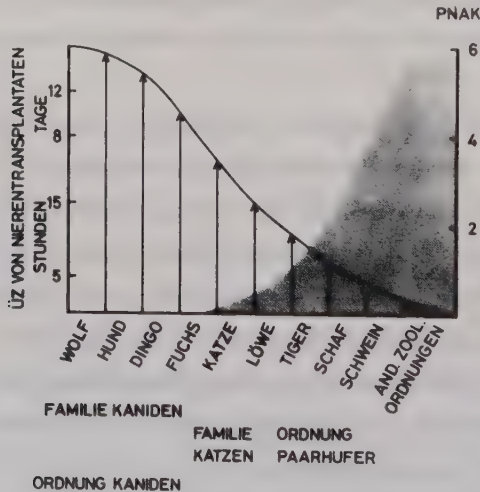


Abb. 15 : Abhängigkeit der Abstoßung von Nierentransplantaten unterschiedlicher zoologischer Disparität , die auf Hunde transplantiert wurden , von der Höhe der Titer von PNAK in erwachsenen Tieren (37) .

Das normale Schicksal von allogenem und xenogenem Gewebe nach Transplantation ohne adäquate Immunsuppression ist die Abstoßung. Diese Reaktion ist das Ergebniss von verschiedenen Typen der Immunantwort, die oft, aber nicht immer synergistisch verlaufen. Dabei wird im allgemeinen angenommen, daß die Abstoßung von solidem, vaskularisiertem allogenem Gewebe eine zellabhängige Immunantwort, und nur in Ausnahmefällen eine Antikörper - abhängige Reaktion darstellt (71). Grundsätzlich kommt es, wie bei anderen zellulären Immunreaktionen, zu einem invasiv - destruktiven Prozeß im Parenchym des Transplantates, hervorgerufen durch mononukleäre Zellen. Abhängig vom Charakter des Gewebes werden die morphologischen Bilder mehr von Lymphozyten oder mehr von Makrophagen beherrscht (29).

Die Zerstörung der Gefäße ist der früheste Prozeß im allogenem und nah verwandt xenogenem Gewebe, hervorgerufen durch die Invasion von zytotoxischen Zellen, gefolgt von Infarzierung der Transplantate und der damit verbundenen Ischämie (56). Bei der rein xenogenen hyperakuten Abstoßungsreaktion sind Antikörper für die vaskulo - nekrotischen Läsionen, wie sie hier vorherrschen, verantwortlich. Es handelt sich um eine Komplement - abhängige Lyse der Endothelzellen als Folge der Opsonierung durch PNAK (32,64,65,71).

Die Lyse der " Targetzellen " wird durch Komplement in Zusammenarbeit mit meist IgM - Antikörpern in einer ungewöhnlich heftigen Reaktion durchgeführt, der weitere zytotoxische Zerstörungsmechanismen folgen. Diese beiden völlig verschiedenen Abstoßungsarten scheinen, abhängig vom phylo -

genetischen Verwandtschaftsgrad , fließend ineinander überzugehen, wobei sie in eng verwandten Systemen fast genau der akuten allogenen Abstoßungsreaktion entsprechen . Die nah verwandten Systeme intraordinal Katze - Hund weisen eine Überlappung beider Reaktionen auf, bei der , je nach Disparität , der humorale oder der zell - uläre Typ überwiegt .

Im System entfernter zoologischer Verwandtschaft intraordinal , zB. Schwein - Hund , läuft in hyperakuter Form allein die Antikörper - abhängige Zytolyse ab, bei der eine lymphotyäre Beteiligung im Sinne der Antigenerkennung mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann .

Antikörper und deren Funktion bei der hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion

Für die hyperakute xenogene Abstoßungsreaktion (HXAR) werden präformierte natürliche Antikörper (PNAK) verantwortlich gemacht , deren Aufgabe es zu sein scheint , nach statt - gefundener Antigen - Antikörperreaktion eine Flut von weiteren zytotoxischen Vorgängen zu " triggern " .

Die Biosynthese von IgM wird auf nicht stimulierten B - Lymphozyten , d.h. Bursa - oder " Bone Marrow " - abhängigen Lymphozyten bereits in Feten nachgewiesen (44) . Diese Moleküle scheinen die ersten primitiven Rezeptoren darzu - stellen (42) . Sie werden als 7 S - Monomere auf membran - gebundenen Polyribosomen gebildet und passieren die Zelle über das raue und feine endoplasmatische Retikulum , bis sie auf der Zellmembran als Rezeptoren gebunden werden . Dieser Prozeß dauert 90 Minuten (17) .

Es werden nur sehr wenige solcher IgM - Rezeptoren von nicht stimulierten Zellen gebildet . Nach etwa 20 Stunden werden diese Rezeptoren durch Polysaccharide zu Pentameren gekoppelt und von der Zelle entlassen , bzw. sezerniert . Mutagene und darunter auch Membranstrukturen von Bakterien und Viren , wie z.B. Lipid A, stimulieren diese Produktion innerhalb von 25 - 35 Stunden um ein Vielfaches (17 , 62). Hierbei handelt es sich um einen unspezifischen Prozeß , der die gesamte B - Zell - Population zu größter Aktivität veranlaßt . Die biologische Bedeutung dieser sezernierten IgM - Moleküle liegt darin , daß sie ohne spezifische Stimulierung gegen Bakterien und Virentoxine , aber auch gegen nicht pathogene Substanzen , wie z.B. xenogene Zellen , gerichtet sind .

IgM - Antikörper sind aus leichten und schweren Gamma - Ketten aufgebaut , von denen jede einen variablen und einen nicht variablen Teil besitzen(13) . Aus Berechnungen geht hervor , daß jedes Tier in seinem genetischen Code die Möglichkeit birgt , aus 50 solchen " light and heavy chains " sogenannte " germ - lines " zu entwickeln .

Damit bestehen bereits vor der somatischen Mutation 2500 Möglichkeiten für Immunglobulinvariationen . Sie stellen den Rahmen der Antikörperstrukturen dar , der durch spezifischen Antigenkontakt die somatische Mutation verändert und den variablen Teil des Antikörpers in der Sequenz so beeinflußt , daß ein spezifischer Antikörper entsteht (14) .

Im Falle der PNAK würde das bedeuten , daß solche Rezeptoren , die nach dem ersten Stimulus des Neugeborenen durch Bakterien vermehrt sezerniert werden , Basisstrukturen aufweisen , die mit xenogenen Antigenen im Sinne einer Antigen - Antikörper - Reaktion reagieren können .

Da IgM - Moleküle , die gegen autologe Strukturen gerichtet sind , nach der von Burnet entwickelten " Clonal Selection Theory " (6) nicht entstehen können , nehmen mit Abnahme der Verwandtschaft Antikörper gegen fremde bzw. fossile Antigen - strukturen zu . Dies erklärt die zunehmende Heftigkeit bei der Abstoßungsreaktion in entfernt verwandten xenogenen Systemen und das Fehlen dieser Reaktion in Kombinationen engster Verwandtschaft . Durch Antigenkontakt wird die Produktion spezifischer Antikörper ausgelöst , die für die beschleunigte xenogene " second - set - reaction " verantwortlich gemacht werden können (34) .

Es gilt heute als gesichert , daß Antikörper bei der Abstoßungs - reaktion von Organen beteiligt sind . Werden vaskularisierte Gewebe von fremden Individuen durchblutet , so kommt es in den meisten Fällen zur Abstoßung des Transplantates . Findet dieser Prozeß der immunologisch bedingten Organzerstörung innerhalb 24 - 48 Stunden statt , so spricht man von einer hyperakuten Abstoßung (65) .

Die im xenogenen System für die Abstoßung verantwortlichen PNAK werden im Laufe der Hämo-perfusion aus dem zirkulierenden Blut eliminiert und an Blutelementen oder Gewebsstrukturen wie Epithelien , Endothelien und Basalmembranen gebunden (4 , 20 , 21 , 22 , 23 , 60 , 61 , 63) .

Die Geringen Titer und die Multivalenz der PNAK wird durch die erhöhte Affinität der IgM - Antikörper ausgeglichen (22 , 41) .

Da sie monovalente Antikörper darstellen haben sie gegenüber IgG - Antikörpern einen energetischen Vorteil , der sich in einer 100fach stärkeren Wirkung zeigt (36) .

Ein einziges Pentamer kann mit Komplement zur Lyse der Ziel - zelle führen . PNAK machen durch diese Möglichkeit die noch geringe Avidität wett , die aufgrund der noch nicht voll vorhandenen Spezifität im variablen Teil der FAB - Fragmente für die spezifischen Antigen determinanten besteht . Die Antigen - Antikörper - Reaktion im xenogenen System entfernt verwandter Tierspezies aktiviert in unerwartet hohem Maße Komplement . Damit wird eine heftige HXAR eingeleitet . Den Beweis für diese Ergebnisse erbrachten Versuche , in denen das gesamte Komplementsystem durch einen Faktor aus Kobra - gift gelähmt wurde (57 , 68) , oder allein C_4 durch den "Shark - Inactivator " (47) die Funktionsfähigkeit genommen wurde . Es kommt dann zu einer signifikanten Verzögerung der HXAR . Die Aktivierung von Komplement , im speziellen der Komponente C_3 , führt anschließend zur Einbeziehung der Thrombozyten in die Reaktion . Die Thrombozyten kommen über eine visköse Metamorphose zur Lyse , und ziehen damit über eine chemo - taktische Wirkung Leukozyten im Organ an (72) . Bei diesen Veränderungen werden verschiedene Substanzen frei - darunter Histamin und vasoaktive Stoffe wie Serotonin , Chinine , Katecholamine , sowie ein hitzelabiles Anaphylatoxin C_{3a} und C_{5a} (2 , 50 , 65) , die die Abstoßungsreaktion durch Vaso - konstriktion weiter beschleunigen .

Spezies - spezifisches und Spezies - unspezifisches Enhancement und seine Wirkung auf die HXAR .

Die erfolgreiche Verlängerung der Überlebenszeit von Transplantaten nach Vorbehandlung der Empfänger mit antigenem Material wird als Enhancement bezeichnet . Ursprünglich galt dieser Begriff des Enhancement nur für das gesteigerte Wachstum von Tumoren nach Behandlung des Tumorträgers mit Antigen oder Antikörpern , und wurde auch vorwiegend an Tumortransplantaten erforscht (43). Erst vor kurzer Zeit fand man , daß im allogenen System auch andere transplantierte Gewebe wie Herz (46) und Haut (9 , 10 , 11 , 55 , 75) unter dem Effekt einer aktiven Immunisierung paradoxerweise länger überleben .

An dieser Stelle sollen neuere Ergebnisse , die aufgrund der Absorptionsstudien durchgeführt wurden , in Anlehnung an Ergebnisse aus früheren Arbeiten diskutiert werden .

Zur Induktion eines solchen Phänomens spielen nicht nur die Art des Antigens und die der Applikation , sondern auch der Serum - Titer eine Rolle . Außerdem scheint die Art der Auf - bereitung des gewonnenen Serums und der Zeitpunkt der Über - tragung im Verhältniss zum Transplantationsbeginn von Bedeutung zu sein . Trotz reichlicher Literatur kann kein einheitliches Immunisierungschema empfohlen werden (43) .

Über die Effektivität des Antigens herrscht noch Unklarheit . Während von einigen Autoren lebende Zellen zur Transplantat - immunisierung verwendet werden (31 , 54 , 58 , 59) , nehmen andere lösliche Zellproteine , Zellfragmente oder tote Zellen zur Immunisierung (7 , 35 , 73 , 75) . Die Organspezifität des Antigens scheint weniger bedeutend zu sein , obwohl es auch hier unterschiedliche Auffassungen gibt .

Abhängig von der Art des Transplantates werden bestimmte Antigene bevorzugt . Von großer Wichtigkeit sind Art und Dauer der Applikation . Erst nach 21 Tagen Immunisierung treten Transplantatverlängernde Wirkungen in den Seren auf . Werden AK mit Hilfe von Freudschem Adjuvans provoziert , so scheinen zytotoxische 19 S - Antikörper zumindest in der ersten Zeit vorzuherrschen . Das Überwechseln zur Produktion der 7 S - Antikörper , denen die Enhancing - AK zugerechnet werden , findet später statt . Es kann gesagt werden , daß aktives Enhancement weniger übereinstimmende Ergebnisse zeigt als passives Konditionieren der Tiere . Dies ist eine Erscheinung , die mit den exakteren Dosierungsmöglichkeiten der Enhancing - AK zusammenhängen dürfte . Die passive Übertragung der Enhancing - AK läßt eine weitgehende Differenzierung zu (23 , 25 , 33 , 70) . So gelingt es allein mit Gammaglobulin eine Transplantatverlängerung zu erreichen , wobei die aktive Komponente des Gammaglobulins bei weiterer Spaltung und Auftrennung dem Fab - Fragment zugeschrieben werden kann (15) . Das zytophile Fab - Fragment besitzt blockierende Eigenschaften , während FC die komplementbindende und damit zytotoxische Seite des Gammaglobulinmoleküls und so eine beschleunigte Organabstoßung hervorrufen kann . Die Dichte der Antigendeterminanten auf der Zelloberfläche ist für die Angabe sehr wichtig (51) . Je größer die Dichte der zu besetzenden Antigene einer Zelle ist , desto mehr AK werden aktiviert . Die IgG - AK , zu denen die Enhancing - AK gerechnet werden , benötigen 2 Antigensitze um zu reagieren , während IgM - Moleküle , zu denen die PNAK wahrscheinlich gehören , nur einen Antigensitz für ihren zytotoxischen Effekt brauchen .

In Versuchen konnte gezeigt werden , daß Enhancing - AK der IgG - Klasse eine Bindung von IgM - AK an Erythrozyten verhindern können , wenn sie in genügender Menge angeboten werden. Mit dem Grad der Abnahme bzw. der Verdünnung der IgG - AK kommt es zunehmend zur Hämolyse . IgM - AK , die nur die freigegebenen Antigensitze erreichen , werden dafür verantwortlich gemacht (1) . Es scheint sich bei dieser Art des Enhancement um eine sterische Änderung der IgM - AK am Antigenlocus zu handeln . Aus diesem Grund ist der Zeitpunkt der Transplantation im Verhältniss zur Konditionierung des Empfängers von Bedeutung. In xenogenen Seren kommt deutlicher zum Ausdruck , daß die Applikation vor der Transplantation weit besser wirkt als nachher, und , daß nach relativ kurzer Zeit die fremden Globuline aus dem Empfänger entfernt werden . Auch Enhancing - AK , die bereits die Antigen determinante besetzt haben , werden relativ schnell wieder abgeschwemmt . Werden mit AK beladene Zellen bei 4°C gewaschen , so werden nur geringe AK - Mengen im Eluat nachgewiesen . Eluiert man bei 37°C , so sind nach 6 Stunden bereits 80 % der AK von den Zellen gewaschen (1) .

Dieser Mechanismus stützt die Annahme , daß die 7 S - AK eine höhere Avidität besitzen als die zytotoxischen 19 S - AK oder die PNAK der IgM - Klasse . Nach einer gewissen Zeit erst werden die Antigen determinanten für die destruktive Wirkung der zytotoxischen AK zugänglich , nachdem die Enhancing - AK diese freigegeben haben . Die seither beschriebenen Reaktionen können in verschiedene Arbeitshypothesen eingereiht werden (1 , 43 , 48) .

Im Prinzip der afferenten Inhibition postuliert man einen Vorgang, der an der Zelloberfläche stattfindet . Die Enhancing - AK besetzen die Antigen determinanten und blockieren diese für weitere Reaktionen . Damit ist die Erkennung der zytotoxischen AK oder Effektorzellen des Empfängers ausgeschlossen . Diesem System müssen große Mengen von AK angeboten werden (high dose Enhancement), um diese Antigene vollständig zu besetzen . Auch mit geringen Dosen von AK kann eine Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden (minor dose Enhancement) . Der Mechanismus dabei ist noch ungeklärt (38) .

Die differente Inhibition , so scheint es , findet auch an der Targetzelle selbst statt . Dabei werden die Antigenrezeptoren blockiert und die Zelloberfläche derart mit AK belegt , daß dem Lymphozyten eine Anlagerung nicht mehr möglich ist .

Die dritte Theorie , die zentrale Inhibition , ist noch nicht beweisend mit Versuchen belegt . Medawar nimmt aufgrund seiner Versuche an , daß AK entweder extra - oder intra - zellulär mit dem Antigen reagieren und dadurch eine Sensibilisierung der immunkompetenten Zellen verhindern .

Eine weitere Theorie , daß AK eine Veränderung des Zell - metabolismus hervorrufen und damit eine Transplantattoleranz im Sinne eines Enhancement erlaubt , kann höchstens im Falle des Tumor - Enhancements aufgestellt werden . Aus unseren Ergebnissen geht hervor , daß es sich bei dieser Konditionierung um den Modus des high dose Enhancement vom afferenten Typ handeln muß . Immunisierung mit Organhomogenat und Freund'schem Adjuvanz , Spezies - spezifisch und Spezies - unspezifisch , über einen Zeitraum von 6 Wochen garantiert einen " Switch " der Antikörper - bildenden Zellen vom Typ der 19 S - AK zu den 7 S - AK .

Wie oben beschrieben , kann auch im xenogenen System angenommen werden , daß diese 7 S - AK die Antigendeterminanten vorübergehend blockieren und den Angriff der zytotoxischen AK wenigstens in der ersten Zeit abschwächen . Trotz Antikörperüberflusses auch im Spezies - spezifischen System scheinen nicht alle Antigendeterminanten besetzt zu sein , so daß es durch zytotoxische AK von Anfang an zu einer Lyse kommt . Ablösung der blockierenden AK vom Antigenlocus, gefolgt von einem Angriff weiterer zytotoxischer AK , führt zu dem zeitlichen Aufschub der Abstoßungsreaktion .

Es scheint , als ob die Spezies - spezifischen Immunsereen einen hohen Anteil an zytotoxischen AK besitzen und nur anfangs in ihren Werten über den Kontrollen liegen . Nach 6 Stunden beginnt die Nierendurchblutung bei Tieren , die mit Spezies - spezifischen Immunsereen behandelt worden sind , rapide abzusinken , um nach 10 Stunden in einer totalen Abstoßungsreaktion zu enden .

Im Vergleich dazu traten bei Konditionierung mit Spezies - unspezifischen Immunsereen 2 Arten der Reaktion auf .

1. Werte , die denen der Kontrollen nahezu gleichen , und 2. solche, die die höchsten Werte der renalen Durchblutung zeigen .

Bei ersteren muß angenommen werden , daß die Antikörpermenge im Verhältniss zum Körpergewicht des Empfängers zu gering waren , bzw. PNAK , die zur zytotoxischen Reaktion in der Lage waren , in größeren Mengen vorhanden waren als in der 2. Gruppe, wo unspezifische AK durch Kreuzreaktion solche Antigendeterminanten besetzten und blockierten , die für den Zugriff der PNAK gegen Katzenprotein gerichtet waren . Nach 12stündiger Nierendurch - blutung , deren Werte ein Plateau bildeten , sinken die Werte ebenfalls schnell ab , um nach 2 Stunden Kontrollwerte zu erreichen .

Trotz dieser Ergebnisse darf nicht übersehen werden , daß mit

Beginn der Hämoperfusion eine fulminante , das Präparat zerstörende Reaktion eintrat . Histämie , Histurie , Proteinurie und Hämaturie (34) sowie der Anstieg intrazellulärer Enzyme und Elektrolyte im Serum beweisen starke Schädigung der Nierenzellen . Ähnliche Befunde wurden von Jeekel an Hauttransplantaten im System Ratte - Maus beschrieben (45) . Auch hier wird vermutet , daß eine vorübergehende Blockierung der Antigen determinanten durch weniger zytotoxische Spezies - unspezifische Antikörper der Zutritt für Spezies - spezifische Antikörper verzögert wird .

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Präformierte natürliche Antikörper , d.h. natürlich vor -
kommende Antikörper , die ohne bekannten Antigenstimulus in
jedem Individuum produziert werden , wurden in Absorptions -
studien auf ihre Spezifität hin untersucht .
2. Tiere derselben Tierart , bzw. derselben zoologischen
Familie haben gegeneinander keine präformierten natür -
lichen Hämagglutinine , jedoch gegen Spezies anderer
zoologischer Familien .

3. Tiere einer zoologischen Ordnung , aber anderer Familie
weisen präformierte natürliche Hämagglutinine in geringer
Höhe auf .

Werden diese präformierten natürlichen Hämagglutinine
in Seren von Säugetieren durch Erythrozyten von Tieren
anderer Spezies absorbiert , so kommt es zur Absorption
der Spezies - spezifischen Antikörper , wobei geringe
Resttiter von Antikörpern gegen Individuen der gleichen
zoologischen Familie zurückbleiben .

4. Tiere verschiedener zoologischer Ordnungen haben hohe
Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen -
einander .

Durch Absorption mit Erythrozyten anderer Tierarten
werden diese Antikörper unspezifisch absorbiert , wobei

einige Besonderheiten im Sinne von Antigengemeinschaften auftreten . z.B. Katze - Schwein , Katze - Schaf .

5. Beim Menschen tritt durch das Vorhandensein der ausgeprägten Blutgruppen eine besondere Situation auf . In allen Tieren , außer dem Schwein , findet man die höchsten Titer präformierter natürlicher Hämagglutinine gegen Erythrozyten der menschlichen Blutgruppe B , mit Abnahme zur Blutgruppe A und niedrigsten Titern bei der Blutgruppe 0 .

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr.Dr. h.c. W. Brendel ,
der durch die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und durch seine
wertvolle Unterstützung im Verlauf der Versuche diese Arbeit
ermöglichte .

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dr. med. vet. Claus Hammer danke ich
für die Einführung in die Problematik der experimentellen Arbeit
und seine immerwährende Bereitschaft zur Hilfestellung .

Die Beschaffung der Seren der unterschiedlichsten Spezies war nur
durch die hilfreiche Kooperation des leitenden Tierarztes des
Tierparks Hellabrunn (München) Herrn Dr. med. vet.
Henning Wiesner möglich , dem an dieser Stelle gedankt sein soll .

Ebenfalls möchte ich mich bei den Med. Tech. Assistentinnen
Gabriele Brons , Gudrun Höbel und Frau Robitzkat herzlich bedanken .

LITERATURNACHWEISE

1. AMOS, D.B. , COHEN, J. , KLEIN, W.J. :
Mechanism of immunologic enhancement .
Transplant. Proc. 2 , 68 (1970)
2. BITTER - SUERMANN, D. , DIETRICH, M. , KÖNIG, W. ,
HADDING, U. :
By - pass activation of the complement system starting
with C'3 .
Immunology 23 , 267 (1972)
3. BORYSENKO, M. :
Transplantation immunity in reptilia .
Transplant. Proc. 2 , 299 (1970)
4. BRENDL, W. , HECK, L. , CHAUSSY, CH. , HAMMER, C. ,
SCHIEDER, F. , BONENGL, H. :
Bedeutung präformierter natürlicher " crossspezies " -
Antikörper für die Überlebenszeiten und Möglichkeiten
xenogener Organtransplantate .
3. Tagung der Gesellschaft für Immunologie
Marburg 11. - 13. Oktober 1971
5. BRUN, R. :
Mammalian eggs in xenopus eggs .
Nature 243 , 26 (1973)
6. BURNET, F.M. :
The clonal selection theory of acquired immunity .
Cambridge University Press , London (1959)

7. CALNE, R.Y. , DAVIS, D.R. , HADJIANNAKIS, E. ,
SELLS, R.A. , WHITE, D. :
Immunosuppressive effect of soluble cell membrane
fractions , donor blood and serum on renal allograft
survival .
Nature 227 , 903 (1970)
8. CHAPMAN, H.A. , JOHNSON, J.S. , COOPER, M.D. :
Ontogeny of Peyers patches and immunoglobulin -
containing cells in pigs .
J. Immunol. 112 , 555 (1974)
9. CEPPELLINI, R. , BIGLIANI, S. , CURTONI, E.S. ,
LEIGHB, G. :
Experimental allotransplantation in man : II .
Transplant. Proc. 1 , 390 (1969)
10. CHUTNA, J. :
The mechanism of immunological enhancement of H - 2
incompatible skin grafts in mice .
Transplant. 12 , 28 (1971)
11. COHEN, I. , BRAUTBAR, H. , NELKEN, D. :
Passive immunological enhancement of skin allografts
in rats .
Transplant. 11 , 135 (1971)
12. COHEN, N. :
Amphibian transplantaionreactions , a review .
Am. Zoologist. 11 , 193 (1971)

13. COHN, M. :
Antibody diversification : the somatic mutation
model in : the biochemistry of gene expression in
higher organisms .
D. Reidel Publishing Co , Dordrechr , Holland
14. COOPER, M. :
Genetic control of immunoresponsiveness .
McDevitt H. , Landy M. eds. Acad. Press N. Y. (1972)
15. CRUSE, J.M. , FROBES, J.T. , GILLESPIE, G.Y. ,
LEWIS, G.K. :
Immunologic enhancement induced by antibody fragments .
Z. Immunitätsforsch. Allerg. , klin. Immunol. 140 , 259 (1970)
16. CURTAIN, C.C. , FUDENBERG, H.H. :
Evolution of the Immunoglobulin antigens in the
ruminantia .
Biochem. Genetics 8 , 301 (1972)
17. DEBRAY - SACHS, M. , SOUCY, P.F. , HAMBURGER, J. :
In reference to Bieseker et al .
Transplant. 17 , 531 (1974)
18. DEHEM, A. , SOBIS, H. , VANDEPUTTE, M. :
Effect of immunosuppression on the development of
xenogeneic trophoblast under the kidney capsule .
Transplant. 11 , 578 (1971)

19. DENT, J. , McGOVERN, P.T. , HANCOCK, J.L. :
Immunological implications of ultrastructural
studies of goat - sheep hybrid placentae .
Nature 231 , 116 (1971)
20. DE WITT, C.W. :
Immunologic aspects of cross - species
transplantation I .
Transplant. Proc. 2 , 468 (1970)
21. DOBIAS, G. , BALAZS, M. :
Studies on the pathogeneic role of humoral anti -
bodies reacting with subcellar organ antigens .
I. Active immunisating of rabbits with ratorgan antigens .
Immunology 12 , 373 (1967)
22. DRAPER, L.D. , OWENS, J.R. :
The titer and avidity of natural antisheep hemolysins
in x - radiated rabbits .
J. Immunol. 99 , 142 (1967)
23. EMERLING, P. , FINGER, H. :
Über die Wirkungsweise passiv applizierter Antikörper .
Z. Immun. - Forsch. 142 , 183 (1971)
24. ESSER, K. , BLAICH, R. :
Heterogenic incompatibility in plants and animals .
Advanc. Genetics 17 , 107 (1973)

25. FRENCH, M.E. , BATCHLOR, J.R. , WATTS, H.g. :
The capacity from rats bearing enhanced kidney -
allografts to mount graft versus host reactions .
Transplant. 12 , 45 (1971)
26. GAILLARD, J.A. :
Yolk - Sac tumor patterns and endoblastic
structures in polyembryonas .
Acta. path. microbiol. scand. Sect. A. 233 , 18 (1972)
27. GITLIN, D. , PERRICELLI, A. , GITLIN, J.D. :
Multiple immunoglobulin classes among sharks and
their evolution .
Comp. Biochem. Physiol. 44B , 225 (1973)
28. MÖLLER, G. :
Tumor associated embryonic antigens .
Transplant. Rev. 20 , (1974)
29. GORER, P.A. , AMOS, D.B. :
Passive immunity in mice against C₅₇ BL leucosis
EL₄ by means of isoinnune serum .
Advance, Cancer Res. 4 , 149 (1956)
30. GROUCHY, J. :
L'evolution des chromosomes .
La Recherche 44 , 325 (1947)

31. HALASZ, N.A. , ORLOFF, M.J. :
Different effects of antigentreatment on allogeneic
skin and organ transplants .
Transplant. 2 , 547 (1964)
32. HAMMER, C. , MERZEL, D. , PIELSTICKER, K. , LAND, W. ,
BRENDDEL, W. :
In - vivo Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus der
hyperakuten xenogenen Abstoßungsreaktion von Nieren -
transplantaten im Schwein - Hund System .
2. Tagung der Gesellschaft für Immunologie ,
Wien 1970
33. HAMMER, C. , FIEDLER, L. , KLÖVEKORN, W.P. , LAND, W. ,
MESSMER, K. , BRENDDEL, W. :
Mitigation of the hyperacute xenogeneic rejection
of kidneys in widely divergent species .
Europ. Surg. Res. 2 , 112 (1970)
34. HAMMER, C. :
Beeinflußung der hyperakuten xenogenen Abstoßungs -
reaktion ex - vivo perfundierter Schweine - und Schaf -
Nieren bei Hunden durch aktiv und passiv erzeugtes
Enhancement .
Inaug. Diss. München 1972
35. HAMMER, C. , CHAUSSY, CH. , KREBS, G. , SCHMIDT, H. ,
PFELFFER, P. , BRENDDEL, W. :
Xenografting of cat kidneys to dogs. Treatment with
immunsera and ALG .
Europ. Surg. Res. 5 , 24 (1973)

36. HAMMER, C. , CHAUSSY, CH. , SCHEEL v. , J. , ROSCHER, E. ,
PONGHATZ, E. , BRENDL, W. :
Survivaltime of skin and kidney grafts within different
canine species in relation to their genetic markers .
2 nd international workshop for canine immunogenetics
Portland / Oregon USA december 1974
37. HAMMER, C. :
Habitationsarbeit
München 1975
38. HAUGHTON, G. ,ADAMS, D.O. :
Specific immunosuppression by minute doses of passive
antibody . II . The site of action .
J. Rethic. Soc. 7 : 500 (1970)
39. HENNEVEFD, L. , SLEE, G.J. , VRISENDORP, H.H. ,
WESTENBROCK, D.L. :
Joint Report of 1st International Workshop on Canine
Immunogenetics .
Tissue Antigens , 3 , 145 - 172 (1973)
40. HINGERLE,
Inaug. Diss. München 1975
41. HORNICK, C.L. , KARUSH, F. :
Antibody affinity , the role of multivalence .
Immunochem. 9 , 325 (1972)

42. HUSBURG, B.S. :
The influence of Cyclophosphamide on the rejection
of allogeneic rat kidney transplants : an in vitro
study of cell bound and antibody mediated immunity .
Clin. expt. Immunol. 10, 697 (1972)
43. HUTCHIN, P. :
Mechanism and function of immunologic enhancement .
Surg. Gyn. Obstet. 126 , 1331 (1968)
44. JAROSKOVA, L. , TREBICHAVSKY, I. , RIHA, I. , KOVARU, F.,
HOLUB, M. :
Immunoglobulin determinants on lymphocytes in germ
free piglets .
Europ. J. Immunol. 3 , 818 (1973)
45. JEEKEL, J. , WESTERHECK, D.L. :
Passive Enhancement of skin heterografts .
Transplant. 3 , 714 (1971) Proc.
46. JENKINS, A.M. , WOODRUFF, M.F.A. :
The effect of prior administration of donorstrain
blood or blood constituents on the survival of
cardiac allografts in rat .
Transplant. 12 57 (1971)
47. JENSEN, J.A. :
A specific inactivator of mammalian C4 , isolated
from nurse shark serum .
J. exp. Med. 130 , 217 (1969)

48. KALISS, N. :
Dynamics of immunologic enhancement .
Transplant. Proc. 2 , 59 (1970)
49. KREBS, G. :
Inaug. Diss. München 1975
50. LINDQUIST, R.R. , GUTTMANN, R.D. , MERRILL, J.P. :
Renal transplantation in the inbred rat .
Transplant. 11 , 1 (1971)
51. LINN, B.S. , JENSEN, A.J. , PARDO, V. , DAVIES, D. ,
FRANKLIN, L. :
Relationship between structural and functional
changes in rejecting renal xenografts .
Transplant. Proc. 2 , 527 (1970)
52. v. LOGHEM, E. , SHUSTER, J. , FUDENBERG, H.H. ,
FRANKLIN, E.C. :
Genetic markers , phylogenesis and evolution
in primates .
Ann. N. Y. acad. Sci. 162 , 161 (1969)
53. LOVEJOY, C.O. , BURSTEIN, A.H. , HEIPLE, K.G. :
Primate phylogeny and immunological distance .
Science 176 , 803 (1972)

54. MACDONALD, A. , BUSCH, G.J. , ALEXANDER, J.L. ,
PHETEPLACE, E.A. , MENZOIAN, J. , MURRAY, J.E. :
Heparin and aspirin in the treatment of hyperacute
rejection of renal allografts in presentitised dogs .
Transplant. 9 , 1 (1970)
55. MEDAWAR, P.B. :
The use of the antigeic tissue extracts to weaken
the immunological reaction against skin homografts
in mice .
Transplant. 1 , 21 (1963)
56. MITCHISON, N.A. :
Passive transfer of transplantation immunity .
Proc. Roy. Soc. Ser. B. 142 , 72 (1954)
57. NELSON, R.A. :
A new concept of immunosuppression in the hypersensi -
tivity reaction and in transplantation immunity .
Surv. Ophtal. 11 , 498 (1966)
58. OCKNER, S.A. , GUTTMANN, R.D. , LINDQUIST, R.R. :
Renal transplantation in the inbred rat III. modi -
fication of rejection by active immunisation with
bone marrow cells .
Transplant. 9 , 11 (1970)

59. OCKNER, S.A. , GUTTMANN, R.D. , LINDQUIST, R.R. :
Renal transplantation in inbred rats XIV. mechanism
of the modified rejection produced by bone marrow
cell pretreatment .
Transplant. 2 , 39 (1970)
60. O'KA NE, H.O. , SHORTER, R.G. , NAVA, C. , HALLENBECK, G.A. :
Heterophil antibodies in the sera of recipients in
clinical renal transplantation .
Surgery 66 , 682 (1969)
61. PERPER, R.L. , NAJARIAN, J.S. :
Localisation and quantitation of transplantation
antibodies .
J. Immunol. 99 , 619 (1967)
62. RANK, W.R. , DIPAUT, R. , FLÜGG- RANK, U. :
The lipid A immunity system , induction of hetero -
phile antibodies by enterobacteriae lipopolysaccha -
rides and their lipid A components .
Europ. J. Immunol. 2 , 517 (1972)
63. RAPOPORT, F.T. , KANO, K. , MILGROM, F. :
Heterophile hemagglutinins in human renal allografts.
Adv. Transplant. 757 (1967) Munksgaard , Copenhagen
64. ROSENBERG, J.C. , BROERSMA, R.J. , BULLEMER, G. ,
MAMMEN, E.F. , LENAGAN, R. , ROSENBER, B.F. :
Relationship of platelets , blood coagulation and fibrino -
lysis to hyperacute rejection of renal xenografts .
Transplant. 8 , 152 (1971)

65. ROSENBERG, J.C. , HAWKINS, E. , RECTOR, F. :
Mechanism of immunological injury during antibody
mediated hyperacute rejection of renal heterografts.
Transplant. 11 , 151 (1971)
66. SCHEDER,
Inaug. Diss. München 1975
67. SCHWIND, J.V. :
Cancer , regressive evolution .
Oncology 29 , 172 (1974)
68. SNYDER, G.B. , BALLESTEREOS, E. , ZARCO, R.M. , LINN, B.S. :
Prolongation of renal xenografts by complement suppression.
Surg. Forum 17 , 478 (1966)
69. STANTON, T. , SLEDGE, C. , CAPRA, J.D. , WOODS, R. ,
CLAEM, W. , HOOD, L. :
A sequence restriction in the variable region of
immunoglobulin light chains from sharks , birds
and mammals .
J. Immunol. 112 , 633 (1974)
70. STUART, F.P. , FITCH, F.W. , ROWLEY, D.A. :
Specific suppression of allograft rejection treatment
with antigen and antibody .
Transplant. Proc. 2 , 483 (1970)

71. WAKSMAN, B.H. ;
Ciba foundation symposium on cellular aspects of
immunity .
Churchill , London (1960)
72. WARD, P.A. , COCHRANE, C.G. , MÜLLER - EBERHARD, H.J. :
The role of serum complement in chemotaxis of
leucocytes in vitro .
J. exp. Med. 128 , 327 (1968)
73. WILSON, R.E. , RIPPEN, A. , HAYES, C.R. , DAGHER, R.K. ,
BUSCH, G.J. :
Prolonged renal allograft survival associated with
antigen pretreatment .
Transplant. Proc. 1 , 290 (1969)
74. YAMAZAKI, T. , MARIYAMA, T. :
Evidence for the neutral hypothesis of the protein
polymorphism .
Science 178 , 56 (1972)
75. ZIMMERMANN, C.E. , BUSCH, G.J. , STUART, F.P. ,
WILSON, R.E. :
Canine renal homograft after pretreatment with
subcellular splenic antigens .
Surgery 63 , 437 (1968)

CURRICULUM VITAE

Name : Jens - Harder Boje
geboren : 24. März 1950, in Hamburg
Vater : Dr. Walter Boje, Journalist und Fotograf
Mutter : Charlotte Boje, geb. Rother

Ausbildung :	1956 - 1960	Grundschule in Leichlingen
	1960 - 1969	Gymnasium in Opladen
	9. 6. 1969	Abitur
	1.10.1969-15.3.1970	Praktikant der Fotografie in den Vogelsänger-Studios, Helpup
	14.11. 1970	Beginn des Medizinstudiums an der Universität München
	14.10. 1971	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	20. 7. 1973	Physikum
	9.12. 1976	Abschluß des medizinischen Staatsexamens

Dissertationsdruck
GmbH & Co. KG.

M. SCHADEL

86 Bamberg · Hohe-Kreuz-Str. 9b · Tel. 0951/ 21617[5 4414]